GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHER UND KLINISCHER VERGLEICH DER ANTIKOAGULANTIEN WARFARIN UND PHENPROCOUMON

HUBERT BODO KOPPERS

1972

PRINTKG

8 München 23
Clemensstraße 27
Telefon 342149

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0030

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Gerinnungsphysiologischer und klinischer Vergleich der Antikoagulantien Warfarin und Phenprocoumon

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
gesamten Medizin
verfaßt
und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Hubert Bodo K o p p e r s
aus Günzburg

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter: Professor Dr. N. Goossens
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. Seitz
Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.2.1972

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Allgemeiner Teil	1
1. Einleitung	1
2. Entwicklung von Warfarin-Natrium und Phenprocoumon	1
3. Chemie und Applikationsformen	2
4. Pharmakologie (Stoffwechsel und Wirkungsweise)	5
5. Erfolgsaussichten der Behandlung mit oralen Antikoagulantien, Indikationen und Kontraindikationen	9
II. Experimenteller Teil	12
1. Methodik	12
a: Versuchsanordnung und Behandlungsdauer	12
b. Dosierung	13
c. Meßmethoden und Material	14
2. Ergebnisse	22
a. Versuchsserie mit Gesunden	22
aa. mit kristallinem Warfarin-Natrium (WE 904)	22
ab. mit Phenprocoumon	28
b. Versuchsserie mit Patienten	31
aa. mit kristallinem Warfarin-Natrium (WE 904)	32
ab. mit Phenprocoumon	41
3. Vergleich und Diskussion der Versuchsergebnisse	46
A. Versuchsserie mit Gesunden	46
B. Versuchsserie mit Patienten	50
a. Regulierbarkeit	50
b. Dosen und Wirkungsverlauf	56
c. Abklingquote	61
d. Komplikationen	63
4. Zusammenfassung	67
Literaturverzeichnis	69

I. Allgemeiner Teil

1. Einleitung

Nahezu dreißig Jahre sind seit der ersten Anwendung indirekter Antikoagulantien vergangen. Unter den Wirkstoffen, die sich für therapeutische Zwecke besonders geeignet erwiesen, finden sich die beiden 3-substituierten 4-Hydroxycumarine Phenprocuomon und Warfarin-Natrium. Obwohl in einer Reihe von Einzelstudien ihre klinische Wirksamkeit untersucht wird, fehlen Arbeiten, die sie gesondert klinisch vergleichen. Die Gelegenheit dazu schien uns deshalb günstig, da neuerdings hierzulande ein Versuchspräparat mit kristallinem Warfarin-Natrium (WE 904) zur Verfügung steht.

2. Entwicklung von Phenprocoumon und Warfarin-Natrium

Die Geschichte der oralen Antikoagulantien (53) beginnt mit der Aufklärung der Ursache einer epidemisch im Norden der U.S.A. und in Kanada vor fast fünfzig Jahren unter Rindern aufgetretenen Erkrankung, die durch eine ausgeprägte Blutungsneigung charakterisiert war. Schofield (116) führte ihr Entstehen auf die Verfütterung von verdorbenem Süßklee zurück, was ihr die Bezeichnung "sweet clover disease" einbrachte. Jahre später entdeckte Roderick (110), daß bei dieser Erkrankung der Prothrombingehalt des Blutes deutlich verringert war, was auch Quick 1936 (105) mit dem nach ihm benannten Test semiquantitativ bestätigen konnte.
1939 isolierten Campbell und Link (11) den zur Hämorrhagie führenden Wirkstoff, den Link und Huebner et. al (125) als 3,3 methylenebis (4-hydroxycoumarin) = Dicumarol identifizierten und am 1. April 1940 erstmals synthetisch herstellten konnten. Über 100 verwandte 3 substituierte 4-Hydroxycumarine wurden kurzfristig nach der Dicumarolsynthese in Link's Laboratorium hergestellt und auf ihre Wirksamkeit untersucht. Eine

dieser Substanzen, No. 42, schien Link aufgrund von Versuchen mit Ratten besonders als Rattengift geeignet. Es stellte sich heraus, daß diese Substanz in einem bis dahin unbekannten Ausmaß rodenticid wirksam ist. Link (53) gab diesem Wirkstoff den Namen Warfarin, ein Kurzwort aus den Anfangsbuchstaben der Herstellungsfirma (Wisconsin Alumni Research Foundation) und der Silbe arin aus Cumarin. 1951 berichteten Holmes und Lovell (42) über eine Selbstvergiftung eines Gefreiten mit 567 mg Warfarin in 5 Tagen. Die dabei manifest werdende "sweet clover disease" ließ sich überraschenderweise gut mit Bluttransfusionen und Gaben von Vit K_1 beherrschen. Das Ergebnis dieses Naturexperiments führte dazu, daß Warfarin, das in weitaus geringeren Dosen als Dicumarol zur Hypoprothrombinämie führt und als Natriumsalz im Gegensatz zu Dicumarol intravenös gegeben werden kann, der klinischen Erprobung unterworfen wurde, zuerst von Shapiro (120), dann von Meyer et al. (12).
Unter den von Link et al. hergestellten 3-substituierten 4-Hydroxycumarinen befand sich auch der Wirkstoff, der unter dem Namen Phenprocoumon (Marcumar ^{R}) bekannt ist. Link schenkte diesem Wirkstoff aber geringere Beachtung, da sein wasserlösliches Natriumsalz sich als weniger stabil als Warfarin-Natrium gezeigt hatte.
Erst Veröffentlichungen von europäischen Autoren, eingeleitet durch die Arbeit von Koller und Jakob (49) im Jahre 1953 ließen auch Phenprocoumon für klinische Zwecke geeignet erscheinen.

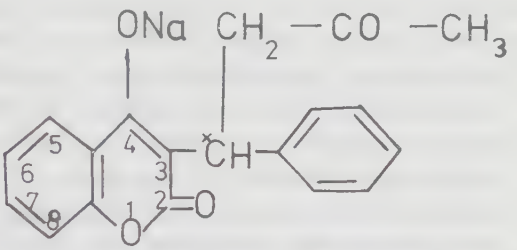
3. Chemie und Applikationsformen

WE 904 (kristallines Warfarin-Natrium)

Warfarin-Natrium ist ein Antikoagulans aus der Reihe der 4-Hydroxycumarine. Es gehört wie Phenprocoumon zu den Monocumarinen, die im Gegensatz zu den Dicumarinen z.B. Bishydroxycumarin und Äthylbiscumacetat nur einen Cumarinkern im Molekül

enthalten. Der Zusammensetzung nach ist Warfarin-Natrium das 3- (∝ Acetonyl-benzyl) -4 hydroxycumarin-Natrium.

Warfarin
-Natrium



Ein Asymmetriezentrum des Warfarin liegt im ersten C-Atom des Restes bei C_3 (in der Strukturformel mit Stern gekennzeichnet), wobei das (-) (S) Isomere bei Ratten gegenüber seinem optischen Antipoden eine fünf bis achtfach gesteigerte gerinnungshemmende Wirksamkeit zeigt (136). Die Isomere gehen jedoch schnell in das Razemat über, das auch in unserem Versuchspräparat vorliegt.

Das kristalline Warfarin-Natrium (WE 904) ist chemisch ein Einschlußkomplex (Clathrate) von Isopropylalkohol und Warfarin, der beim Kristallisationsprozeß entsteht (41). Das bedeutet, daß im Wirtsmolekül Warfarin stets Isopropylalkohol und Wasser in bestimmtem Verhältnis als Gastmolekül eingelagert sind.

WE 904 ist ein weißes, kristallines und geruchloses Pulver von leicht bitterem Geschmack. Es ist in Wasser sehr gut löslich, in Alkohol gut löslich, in Chloroform und Äther löst es sich dagegen wenig. Sein Molekulargewicht beträgt 330,3. Die Tablette mit Bruchrille enthält 5 mg Wirkstoff.[x)]

Verschiedene Untersucher hat die Frage beschäftigt, ob sich die kristalline und die sogenannte amorphe Form des Warfarin-Natrium klinisch unterscheiden. Nach Solomon und Clatanoff

---

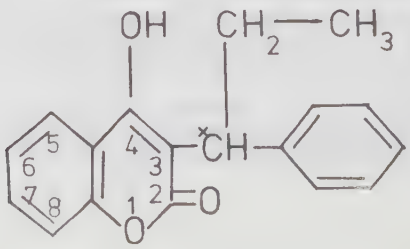
x) Wir danken der Firma Kali Chemie für die Überlassung des Versuchspräparates WE 904.

(124), die mit beiden Zubereitungen einen doppelten Blindversuch mit 23 Patienten durchführten, besteht zwischen der Wirksamkeit der beiden Formen kein statistischer Unterschied ($P = 0,05$). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Vigran (131). Boyles (7), der einen klinischen Vergleich bei 24 Patienten mit den beiden Zubereitungen durchführte, betont besonders die gleichmäßige Wirkung der kristallinen Form. Das mag nicht zuletzt damit begründbar sein, daß im kristallinen Präparat der Gehalt an Wirkstoff in der Tablette stabil ist, während er in der amorphen Zubereitung um etwa $\pm$ 5 % schwankt (124).
Das amorphe wie das kristalline Präparat bilden im Gegensatz zu verschiedenen indirekten Antikoagulantien wie Dicumarol, Cyclocumarol, Äthylbiscumacetat u. Phenindion eine chemisch stabile Natrium-Verbindung. Diese Verbindung ist sehr gut wasserlöslich und kann stabile Lösungen bilden, die parenteral gegeben werden können. Dementsprechend wurden neben der oralen Applikationsform auch mit intravenöser, intramuskulärer oder rektaler Gabe von Warfarin-Natrium gute Erfolge erzielt (23,120, 121). Im Gegensatz zu Phenprocoumon soll die rectale Gabe durchweg wirksam sein (23).

Phenprocoumon

Chemisch ist Phenprocoumon das 3- (1'phenyl-propyl) 4-hydroxycumarin. Der Strukturformel nach unterscheidet es sich von Warfarin lediglich durch eine fehlende Carbonylgruppe der Seitenkette.

Phenprocoumon



Phenprocoumon ist ebenso wie die beide Warfarine optisch aktiv (asymmetrisches Atom hat in der Strukturformel einen Stern). Bei Ratten erweist sich (-) (S) Phenprocuomon je nach Applikationsart drei- bis fünfmal aktiver als sein optischer Antipode (137), während sich die Wirksamkeit beider Isomeren beim Menschen kaum unterscheiden soll (18). Außerdem gehen beide Formen nach kurzer Zeit in das optisch inaktive Razemat über, das in dem von uns verwendeten Präparat (Marcumar®) vorliegt. Diese Substanz stellt ebenso wie WE 904 ein weißes geruchloses Pulver bzw. Kristallnadeln dar. Sie löst sich in verdünnter Natronlauge. Ihr Molekulargewicht, das niedriger als das des WE 904 ist, liegt bei 280,3. Die Marcumar-Tablette mit Kreuzbruchrille enthält 3 mg Wirkstoff.
Phenprocoumon kann ebenso wie die Warfarine bei Bedarf neben dem oralen Weg auch intravenös und intramuskulär mit Erfolg appliziert werden (14,16,49). Versuche mit rektal verabreichten Phenprocoumon befriedigten im Gegensatz zur rektalen Applikation von Warfarin Natrium wenig, da sich seine Resorption individuell zu unterschiedlich erwies, wodurch auch die therapeutischen Effekte unterschiedlich ausfielen (16).

4. Pharmakologie

Stoffwechsel

Warfarin-Natrium

Warfarin-Natrium wird aus dem Verdauungstrakt quantitativ resorbiert (80,81). Im Auslaßversuch mit Standarddosen von Warfarin-Natrium (1,5 mg Warfarin-Natrium/kg Körpergewicht) zeigt sich ein schneller Anstieg der Plasmawarfarinkonzentration, die nach 6 Stunden einen Spitzenwert von rund 12 µg/ml Plasma erreicht. Während der exponentiell verlaufenden Eliminationsphase sind nach 96 Stunden noch circa 1/5 der Konzentration im Plasma nachweisbar. Die Halbwertszeit des Warfarin-Natrium im

Menschenplasma beträgt nach O'Reilly (83) 15 - 58 Stunden (Mittelwert: 44 Stunden), nach Weiner (154) 90 Stunden und nach Pyorälä und Myllylä (102) schwankt sie zwischen 10 - 90 Stunden. Im Plasma von männlichen Ratten ist seine Halbwertszeit im Durchschnitt 18 Stunden, während das Plasma von weiblichen Tieren nach 28 Stunden zur Hälfte von Warfarin-Natrium befreit wird (103).Zwischen seiner Plasmakonzentration,seiner Halbwertszeit und seiner biologischen Wirksamkeit, wie sie sich im Quick-Test wiederspiegelt, besteht eine enge Beziehung: Bei Probanden mit längster und größter Thromboplastinzeitverlängerung im Auslaßversuch ist auch die Eliminationsgeschwindigkeit des Warfarin-Natrium aus dem Plasma verlangsamt bzw. seine Halbwertszeit erhöht, bei Probanden mit geringerem biologischem Effekt ist seine HWZ entsprechend verkürzt (83).

Die Konzentrationen des Pharmakons im Blut bei Langzeittherapie und Quick-Werten im therapeutischen Niveau streuen bei verschiedenen Patienten beträchtlich.Nikkilä (75) fand Warfarinkonzentrationen zwischen 0,5 - 3,7 µg/ml Plasma, O'Reilly et al. (83) zwischen 1 - 5 µg/ml Plasma. Beim einzelnen Patienten sind dagegen diese Werte auffallend konstant.
97 % des Warfarins im Plasma sind an Albumine gebunden (81,97). Sein Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 12,6 % des Körpergewichts, was dem Verteilungsvolumen für Albumine entspricht (83). Hauptsächlich wird Warfarin - nur in veränderter Form seiner Metaboliten - im Urin ausgeschieden (33,83). Es konnte ein C-7 hydroxylierter Warfarinmetabolit im Urin nachgewiesen werden (54,83).

Phenprocoumon

Phenprocoumon wird ebenfalls aus dem Verdauungstrakt quantitativ resorbiert (8,10,14,49). Aus Auslaßversuchen mit Standarddosen (2,2 mg/10 kg Körpergewicht) ist bekannt, daß die maximale Konzentration des unveränderten Wirkstoffs

(1,1 - 1,2 µg/ml Plasma) wie bei Warfarin 6 Stunden nach oraler Applikation im Plasma auftritt. Die Phenprocoumonkonzentration im Plasma nimmt dann allerdings im Gegensatz zur Warfarin sehr langsam exponentiell ab. Nach 96 Stunden sind noch rund die Hälfte der Phenprocoumonspitzen-Konzentration im Plasma nachweisbar. Die Halbwertszeit dieses Pharmakons im Plasma beträgt 6 - 7 Tage (136 - 160 Stunden) (119).
Seine Konzentration im Plasma bei Patienten unter Langzeitbehandlung und Quick-Werten im therapeutischen Niveau streuen bei verschiedenen Patienten in einem weiten Bereich (0,7 - 4,2 µg/ml Plasma). Auffällig ist, daß dieser Bereich mit dem für Warfarin angegebenen weitgehend übereinstimmt. Zwischen der erforderlichen Erhaltungsdosis und der gemessenen Plasmakonzentration bei verschiedenen Patienten besteht normalerweise eine lineare Abhängigkeit. (119)
99 % Phenprocoumon sind im Plasma an Proteine gebunden. Sein Verteilungsvolumen beträgt 21,5 % des Körpergewichts (119). Über Exkretion- und Stoffwechselprodukte liegen keine systematischen Veröffentlichungen vor. Aus einer kürzlich veröffentlichten Studie mit radioaktivem Phenprocoumon geht jedoch hervor, daß ein beträchtlicher Teil des metabolisierten Pharmakons über die Nieren ausgeschieden wird (25).

Wirkungsweise

Die Abkömmlinge des 4-Hydroxycumarins und des Indandions haben grundsätzlich die gleiche Wirkung auf den Gerinnungsvorgang beim Menschen und verschiedenen anderen Säugetieren: Sie hemmen die für die Gerinnungssysteme wichtige Synthese der Faktoren des Prothrombinkomplexes, das sind die Faktoren II, VII, IX und X (46,55,74). Faktor IX gehört ausschließlich dem sog. "intrinsic system", Faktor VII ausschließlich dem sog. "extrinsic system" und Faktor II und X diesen beiden Systemen der Blutgerinnung an. Die Mitteilung von Johnson et al. (44), Phenprocoumon würde kaum die Faktor IX Aktivität ver-

ringern, ließ sich nicht bestätigen (46). Da diese Pharmaka durch die Synthesehemmung von Gerinnungsfaktoren in den Ablauf der Blutgerinnung eingreifen, heißen sie im Gegensatz zu den direkt oder auch in vitro den Gerinnungsvorgang hemmenden Wirkstoffe wie z.B. Heparin indirekte Antikoagulantien. Der Syntheseort der von ihnen gehemmten vier Faktoren ist im wesentlichen die Leber (66, 78), wo sich auch am längsten die höchsten Konzentrationen von indirekten Antikoagulantien finden lassen (2). Bei der Synthesehemmung bestehen zwischen den einzelnen indirekten Antikoagulantien z.T. geringgradige Unterschiede. Warfarin-Natrium vermindert z.B. die Faktor IX Aktivität etwas weniger und die Faktor X Aktivität etwas mehr als die Aktivitäten der Faktoren II und VII, während für Phenprocoumon keine wesentlichen Unterschiede im Ausmaß der Hemmung dieser Faktoren eruiert wurde (55). Die Faktor VII Aktivität sinkt zuerst unter der Wirkung der indirekten Antikoagulantien (28, 44, 46, 76, 119), gefolgt vom Absinken der Aktivitäten der Faktoren IX, X und II. Dies entspricht in gewissen Grenzen den Halbwertszeiten dieser Faktoren im Plasma, die im Durchschnitt für Faktor VII 5 Stunden, Faktor IX 30 Stunden, Faktor X 45 Stunden und Faktor II 60 Stunden betragen (55). Nach Absetzen des Medikaments kehren diese Faktoren in der Reihenfolge des Absinkens wieder zu ihren Ausgangsaktivitäten zurück (46).

Relevante Unterschiede bestehen unter den indirekten Antikoagulantien hinsichtlich der für die therapeutische Antikoagulation nötigen Mengen und der Dauer der Gerinnungshemmung, worauf wir am Beispiel der von uns untersuchten Präparate näher eingehen werden.

5. Erfolgsaussichten der Behandlung mit indirekten Antikoagulantien, Indikationen und Kontraindikationen

Die Beurteilung der Erfolgsaussichten der Behandlung mit indirekten Antikoagulantien ist auch heute noch sehr problematisch und kann hier nur gestreift werden. Neuere Übersichten dazu finden sich u.a. bei Gross, Koller, Wright, Marx und Thies (35,50,65, 139). Die Befürworter dieser Behandlung sind sich in der Mehrzahl darüber einig, daß ihr Wert in erster Linie in der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei entsprechend gefährdeten Patienten liegt. Viele Experten neigen dazu, den Erfolg von der Intensität der Behandlung abhängig zu machen. Loeliger et al. (56) konnte durch Vergleich verschiedener Arbeiten zeigen, daß die klinischen Erfolge dem Grad der Gerinnungsverzögerung weitgehend proportional gehen. Das für die Erfolgsbeurteilung nach diesen Untersuchern zulässige sog. therapeutische Niveau des Thromboplastinwerts schwankt je nach Modifikation der Bestimmungsmethode und klinischer Erfahrung zwischen 10 - 30 %. Wright (139) fordert außerdem die Beibehaltung dieses Bereichs für mehr als 80 % der Behandlungszeit.

Besonders überzeugend erscheinen die Erfolge der indirekten Antikoagulantien in der Behandlung stenosierender und obliterierender chronischer Arteriopathien. Sorgfältige arteriographische Untersuchungen von Lund und Tillgren (57) zeigen, daß in bereits stenosierten Femoral- und Pophtealarterien der vollständige thrombotische Verschluß bei Dauerantikoagulation signifikant weniger häufig auftritt als ohne dieselbe (0,17 Verschlüsse auf 100 Beobachtungsmonate mit Antikoagulantien gegenüber 1,21 Verschlüssen ohne Antikoagulantien). Auch nach Hess und Goossens (38) ist die Langzeitbehandlung mit indirekten Antikoagulantien zur Prophylaxe arterieller Verschlußkomplikationen bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien zweckmäßig. Diese Autoren untersuchten 603 Patienten mit gesicherter obliterierender Arteriopathie der Extremitäten, 251

davon unter einer adaequaten Langzeittherapie mit Phenprocoumon, 351 dienten als Kontrolle. Bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 39,4 Monaten pro Patient im Phenprocoumonkollektiv und von 39,9 Monaten im Kontrollkollektiv, war der Unterschied in der Gesamtzahl der vaskulär bedingten Todesfälle unter Einbeziehung der tödlichen Blutungen (1,2 %) mit 9,2 % in der Phenprocoumongruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe mit 18 % ($p < 0,5$ %). Bei den überlebten arteriellen Verschlußkomplikationen war der Unterschied mit 4,8 % in der Phenprocoumongruppe gegenüber der Kontrollgruppe mit 20,8 % statistisch ebenfalls signifikant unterschiedlich ($P < 0,1$ %).

Als wichtigste Indikationen der direkten wie indirekten Antikoagulantien gelten nach Koller (50) in Stichworten:

1. Venenthrombosen und Lungenembolien
2. Kardiale Thrombosen und davon ausgehende Embolien
3. Coronarthrombosen (akute und chronische Phase)
4. Periphere arterielle Verschlüsse
5. Cerebrale Embolien.

Die Kontraindikationen sind nach Goossens (31):

1. Hämorrhagische Diathese
2. Schwere Erkrankungen der Leber und der Nieren (Ausscheidungsinsuffizienz)
3. Ulcera des Magen-Darmes
4. Hypertonie über 200/110 mm Hg
5. Cavernöse Lungentuberkulose
6. Zustände nach kurz zurückliegenden Operationen am Zentralnervensystem und nach Operationen, die erfahrungsgemäß zu schwer stillbaren Nachblutungen führen können wie z.B. nach Prostatektomie
7. Gravidität zumindest für Cumarine
8. Leukosen und Kachexie und vor allem:

9. Fehlende Kenntnisse und Erfahrung in der Anwendung der Antikoagulantien und fehlende Möglichkeit der Kontrolle
10. Bei ambulanter Behandlung noch: mangelnde Intelligenz beim Patienten.

II. Experimenteller Teil

1. Methodik

a. Versuchsanordnung und Behandlungsdauer

Die vergleichende Untersuchung von Phenprocoumon (Marcumar®) und kristallinem Warfarin-Natrium (Versuchspräparat WE 904) wurde in 13 Versuchsserien an 5 gesunden Versuchspersonen und in 53 Serien an 33 Patienten in einem Zeitraum von 18 Monaten (November 1968 - April 1970) durchgeführt. Die fünf gesunden Probanden waren junge Männer im Alter von 23 - 26 Jahren. Von 36 für die Versuche vorgesehenen Patienten standen uns nur 33 zur Auswertung der Befunde zur Verfügung, da 3 Patienten kurzfristig nachdem ihr Nullwert im Quick-Test bestimmt bzw. erste Dosen der Präparate appliziert waren, aus verschiedenen Gründen von einer Weiterbehandlung Abstand nahmen. Alle Patienten stammten aus der Ambulanz der angiologischen Abteilung der Poliklinik München, deren Ärzte uns für die Antikoagulantientherapie geeignete Kranke schickten. Bei allen Patienten lagen periphere arterielle Verschlüsse vor, die teilweise durch Gefäßprothesen saniert worden waren. Das Alter des Krankenkollektivs lag zwischen 43 und 81 Jahren (im Durchschnitt 63 Jahre). Darunter waren 9 Frauen (27 %) und 24 Männer (73 %).
Die Patienten standen zwischen 12 Tagen bis 16 Monate in Behandlung; durchschnittlich wurde jeder Patient 4,8 Monate mit Phenprocoumon oder 6,8 Monate mit WE 904 behandelt.
Die Mehrzahl der Kranken stand also unter Langzeitbehandlung, wenn man dafür eine Mindestbehandlungszeit von 3 Monaten fordert (siehe Tabelle 1).
Bei den Gesunden wie den Kranken wurde am Tage des Therapiebeginns mit den verschiedenen Testmethoden ein Nullwert erhoben. Die Einnahme der Tabletten erfolgte dann am selben Tag um ca. 21 h nach dem Essen, so daß uns bei einer Blutentnahme um 9 h am nächsten Morgen beim Auslaßversuch ein 12-Stunden-Wert zur Verfügung stand. Weitere Blutentnahmen zu den Gerinnungstesten

Behandlungs-monate	Anzahl der Phenprocoumon-Patienten	Anzahl der WE 904-Patienten
0 - 3,0	7	4
3,1 - 6,0	10	14
6,1 - 9,0	3	5
9,1 - 12,0	3	3
12,1 - 15,0 und länger	-	4

Tab. 1 Behandlungszeiten der mit WE 904 bzw. Phenprocoumon behandelten Patienten

erfolgten dann bei den Gesunden im Auslaßversuch in der Regel nach 36, 60, 84, 156, 180, 228 und bei einzelnen Untersuchungsreihen auch noch nach 276, 324, 348 und 492 Stunden. Bei den frisch anbehandelten Patienten fand die Thromboplastinzeitbestimmungen in der 1. Woche im allgemeinen 4 mal (0 Wert, weitere Blutentnahmen nach 36, 84 und 132 Stunden), in den folgenden 2 Wochen 2 mal wöchentlich, dann wöchentlich statt, bis die sog. Erhaltungsdosis ermittelt war. Dann gingen wir in der Regel auf 14tägige Bestimmung über, die in Sonderfällen auf 3 oder auch 4 Wochen erweitert wurde. Einzelheiten der Betreuung von Patienten, die Antikoagulantien erhalten, finden sich bei Goossens (31, 33).

b. Dosierung

Die Anfangsdosierung bei den Patienten richtete sich im allgemeinen nach den in den Auslaßversuchen mit Gesunden gefundene Dosis für eine ausreichende Stoßdosierung. Um den 36-Stunden-

Wert der Thromboplastinzeit nach Therapiebeginn bei der Weiterdosierung berücksichtigen zu können, wurde am Tag nach der Einnahme der Stoßdosis in der Regel keine Tablette verordnet. Vom 3. Behandlungstag an gaben wir die Tabletten täglich, außer wenn die Patienten nur sehr geringe Dosen benötigten. In diesen seltenen Fällen ließen wir mitunter 1 bis 2 tablettenfreie Tage zwischen die Applikation der erforderlichen Dosen treten.

c. Meßmethoden und Material

An gerinnungsphysiologischen Untersuchungsmethoden standen uns zur Verfügung:

1. Bestimmung der Thromboplastinzeit
2. Bestimmung der Faktor VII Aktivität
3. Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT-Test).

1. Bestimmung der Thromboplastinzeit nach der sog. Quick-Lehmann-Modifikation der Original-Quick-Methode (31, 61, 104)

Prinzip: Bei dem von Quick erstmals 1935 beschriebenen Test und den verschiedenen Modifikationen dieser Methode wird die Gerinnungszeit von Citrat-Plasma nach Zusatz von Gewebsthromboplastin und Calcium gemessen. Man bezeichnet die Methode nach diesem Zusatz heute auch als Thromboplastinzeit-Bestimmung.

Reagenzien: Natriumcitrat-Lösung 3,8 %
$CaCl_2$-Lösung m/25
Thromboplastin-Lösung Roche ®

Ausführung: a. Blutabnahme nach dem Modus Westergren, also 2 ml Vorlage 3,8 % Natriumcitrat plus 8 ml Blut

b. Thromboplastin-Lösung Roche ® und $CaCl_2$ werden zu gleichen Teilen gemischt und bei 37° C im Wasserbad 15 Minuten vorgewärmt. Vor Gebrauch wird die Lösung mehrmals durch Kippen gemischt. Das Gemisch ist höchstens 90 Minuten zu verwenden.

c. 0,1 ml Citratplasma wird mindestens 1 Minute bei 37° in transparenten Röhrchen (7 cm x 0,7 cm) im Wasserbad vorgewärmt. Anschließend fügt man 0,2 ml des vorgewärmten Thromboplastin-Calcium-Gemisches mit einer Tuberkulinspritze hinzu und setzt gleichzeitig die Stoppuhr in Gang. Man führt nun 1 - 2 mal pro Sekunde einen ausgeglühten erkalteten Platinhaken durch das Gemisch. Sofort bei Gerinnungseintritt wird die Stoppuhr angehalten. Die abgelesene Zeit wird anhand einer selbst hergestellten Eichkurve in % abgelesen und als Thromboplastinwert angegeben. Mindestens 3 Bestimmungen je untersuchtes Plasma sind nötig. Als sog. therap. Niveau gilt in dieser Untersuchung falls nicht besonders vermerkt ein Thromboplastinwert von 15 - 30 % des Normalwerts.

Herstellung der Eichkurve nach der Verdünnungsmethode

Bei jeder neu angebrochenen Thromboplastin Roche ® Charge wird eine neue m/25 $CaCl_2$-Lösung gemischt und die Eichkurve in folgender Prozedur erstellt:

1. Frisches Citratplasma 1 : 5 von 5 - 8 gesunden Versuchspersonen
2. Pufferlösung pH 7,3 (Diäthylbarbitursäurepuffer pH 6,7 und pH 7,6 zu gleichen Teilen gemischt)

3. 10 Röhrchen, entsprechend 100 - 10 % des Gerinnungspotential des Plasmas:
   1. Röhrchen 1 ml Plasma
   2. Röhrchen 0,9 ml Plasma + 0,1 ml Puffer
   3. Röhrchen 0,8 ml Plasma + 0,2 ml Puffer
   usw. bis
   10. Röhrchen 0,1 ml Plasma + 0,9 ml Puffer
4. Von jeder Verdünnungsstufe werden mindestens 6 Bestimmungen der Thromboplastinzeit durchgeführt und der arithmetische Mittelwert gebildet. Die Mittelwerte werden dann auf Millimeterpapier (Ordinate Zeit in Sekunden, Abszisse 10 - 100 %) aufgetragen.
   Normalwerte: 75 - 100 %.

Bemerkung zur Thromboplastinzeit

Mit dem Quick-Test werden Verminderung der Aktivitäten der Faktoren I, II, V, VII und X nachgewiesen. Besonders empfindlich ist der Test auf Änderungen der Aktivität des freien Prothrombin, die mit ihm quantitativ bestimmbar ist (106). Die Änderung der Aktivitäten der Faktoren V, VII und X, die ebenfalls wie Prothrombin dem "extrinsic system" der Blutgerinnung angehören, werden weniger genau mit diesem Test erfaßt. Da nach einer neueren Untersuchung (108) das Auftreten von Blutungen nicht wie früher angenommen mit einer Erniedrigung von Faktoren des "intrinsic system", besonders Faktor IX (92,97), sondern mit der Erniedrigung der Prothrombinaktivität korreliert ist, konnte dieser Test seine große Bedeutung zur Kontrolle der Antikoagulantientherapie beibehalten.
Einzelheiten der Thromboplastinzeitbestimmung, besonders deren Fehlerquellen finden sich bei Goossens (31). Erschwert wird der Vergleich der verschiedenen Modifikationen des Quick-Tests unter anderem auch durch verschiedene Thromboplastinpräparate. Das in dieser Untersuchung angewandte Thromboplastinpräparat

von der Firma La Roche ist besonders Faktor VII empfindlich (31), wie sich aus den ähnlichen Reaktionskurven der Thromboplastinzeit und der Faktor VII Aktivität im Auslaßversuch ergibt (siehe Fig. 3,4).

2. Bestimmung der Faktor VII Aktivität (17,48,94)

Prinzip: Alle Gerinnungsfaktoren - Prothrombin, Faktor V, Fibrinogen, Thromboplastin, Kalzium und die Faktoren VIII bis X - mit Ausnahme von Faktor VII werden in konstantem Überschuß zum Gerinnungsansatz hinzugefügt, so daß die Gerinnungszeit ein Maß der Faktor VII Aktivität darstellt. Aufgrund der schwierigen Trennbarkeit der Faktoren VII und X erfaßt man gleichzeitig mit dem Faktor VII auch den Faktor X mit.

Reagenzien:

Natriumcitrat-Lösung 3,8 %	
Natriumchlorid-Lösung 0,9 %	zum Gebrauch auf + 37° C erwärmen
Calciumchlorid-Lösung m/25	zum Gebrauch auf + 37° C erwärmen
Thromboplastin-Lösung Roche R	
Michaelis-Puffer pH 7,2 - 7,3	1 Ampulle Reagenz zur Faktor
Reagenz zur Faktor VII Bestimmung (Firma Hoffmann - La Roche AG, Grenzach/Baden)	VII Bestimmung in 1,0 ml Michaelispuffer lösen. Haltbarkeit: ca. 2 - 3 Std.

Ausführung:

1. Das zu untersuchende Citratplasma (1 : 5) wird vor Gebrauch 1 + 2 mit Natriumchlorid-Lösung 0,9 % verdünnt.
2. In ein Reagenzgläschen (7 cm x 0,7 cm) gibt man 0,1 ml verdünntes Citratplasma und 0,1 ml Reagenz zur Faktor VII Be-

stimmung, stellt das Röhrchen in den Gerinnungsthermostaten von + 37° C und wärmt 1 Minute vor.

3. In der Zwischenzeit zieht man in eine saubere Tuberkulinspritze 0,1 ml Calciumchlorid-Lösung m/25 und 0,1 ml Thromboplastin-Lösung Roche® blasenfrei auf.

4. Nach Ablauf der Vorwärmzeit gibt man den Spritzeninhalt zu dem Plasma-Reagenz-Gemisch, setzt die Stoppuhr in Gang, wenn der Kolben der Spritze ganz heruntergedrückt ist und zieht einen Platinhaken bis 2 mal pro Sekunde solange durch die Flüssigkeit, bis der 1. Fibrinfaden hochgezogen werden kann. Dann Stoppuhr anhalten und Gerinnungszeit in Sekunden ablesen. Mindestens 3 Bestimmungen je untersuchtes Plasma. Mittelwert in Sekunden errechnen und auf der Eichkurve die Faktor VII Aktivität in % ablesen. Als therapeutisch optimales Niveau unter Behandlung mit indirekten Antikoagulantien gilt der Bereich zwischen 5 - 10 % (37).

Herstellung der Eichkurve

1. Frische Citratplasmen (1 : 5) von 6 - 8 gesunden Versuchspersonen werden gemischt.

2. Dieses Mischplasma wird vor Gebrauch 1 + 2 mit Natriumchlorid-Lösung 0,9 % verdünnt.

3. Ansatz:
   100 % Wert = Mischplasma (1 + 2)
   50 % Wert = 1 Teil Mischplasma (1 + 2) + 1 Teil Natriumchlorid-Lösung 0,9 %
   25 % Wert = 1 Teil Mischplasma (1 + 2) + 3 Teile Natriumchlorid-Lösung 0,9 %.

4. In diesen drei Plasmaproben werden die Aktivität des Faktor VII bestimmt und die aus mindestens 6 Einzelbestimmungen gefundenen Mittelwerte auf doppelt-logarithmischen Papier aufgetragen. Die Eichkurve verläuft annähernd als Gerade.

Bemerkung zur Bestimmung der Faktor VII-Aktivität

Da angeblich von manchen Gerinnungsspezialisten verschiedene der zur Zeit erhältlichen Faktor VII-Reagenzien sehr kritisch beurteilt werden, führen wir kurz die analytische Vorschrift zur Herstellung des von uns verwendeten Faktor VII-Reagenz auf. Gemäß der analytischen Vorschrift der Herstellerfirma (18) muß das Faktor VII-Reagenz eine Prothrombin- und Faktor V-Aktivität von mindestens 30 % aufweisen. Bereits Koller, Loe - liger und Duckert, die den Test 1953 beschrieben haben, fordern einen Mindestprothrombingehalt der Testlösung, der nicht weniger als 15 % der Prothrombinaktivität von Normalplasma betragen darf (48). Ein prothrombinarmes Plasma führt nämlich zur Verlängerung der Gerinnungszeit, die dann irrtümlich auf einen Faktor VII-Mangel bezogen werden kann. Die Aktivität der Faktoren VII und X darf jedoch 5 % nicht überschreiten (18).

Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) (51,77,100)

Der von Langdell, Wagner und Brinkhous 1953 angegebene Gerinnungstest ermöglicht die Kontrolle der im sog. "intrinsic system" der Blutgerinnung wirksamen Faktoren VIII bis XII. Daneben werden auch alle mit dem Quick-Test erfaßbaren Faktoren des "extrinsic system" mit Ausnahme des Faktors VII mitbestimmt (68). Insbesondere zeigt sich aber bei Prüfung der Plasmen von Hämophilie-Patienten der Mangel an Faktor-VIII bzw. -IX-Aktivität durch wesentlich verlängerte Gerinnungszeiten (8,77), was den Test zur Diagnose dieser Erkrankungen besonders wertvoll macht. Da das in diesem Test verwendete Thromboplastin im Gegensatz zu dem in der Quick-Methode verwendeten sog. kompletten Thromboplastin nur partiell in der Lage ist, den Faktor-XIII bzw. -IX-Mangel der Plasmen von Hämophilen zu kompensieren, nannten die Erstbeschreiber diese Thromboplastine partielle Thromboplastine und den Gerinnungstest bei Benützung solcher Thromboplastine Test zur Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit.

Prinzip

Ähnlich wie beim Quick-Test wird die Gerinnungszeit von Citrat-Plasma nach Zusatz des sog. partiellen Thromboplastins gemessen.

Reagenzien

1. Aqua bidest.
2. Natriumcitrat-Lösung 3,8 %
3. $CaCl_2$-Lösung m/25
4. PTT-Reagenz (Behringwerke AG)

Ausführung

1. Den Inhalt einer Kapsel PTT Reagenz quantitativ in ein sauberes Reagenzglas überführen, mit 6 ml Aqua bidest. versetzen und gut mit einem Glasstab oder einer Pipette mischen. Die Suspension ist sofort verwendbar.
2. Ansatz: 0,2 ml Citratplasma (1 : 5) + 0,2 ml PTT Suspension.
3. Diese Mischung zur vollständigen Oberflächenaktivierung des Faktors XII mindestens 2 Minuten bei + 37° C halten. Dann Zusatz von 0,2 ml m/25 $CaCl_2$-Lösung.
4. Nach Zusatz der $CaCl_2$-Lösung setzt man augenblicklich die Stoppuhr in Gang. Man führt nun 1 - 2 mal pro Sekunde einen ausgeglühten erkalteten Platinhaken durch das Gemisch. Bei Gerinnungseintritt wird sofort die Stoppuhr angehalten. Normalwerte: 40 - 60 Sekunden.

Bemerkung zur Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit

Exakte Untersuchungen über das Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit unter der Applikation von Antikoagulantien sind z.Z. offenbar nicht verfügbar (6). Wir haben diesen Test angewandt, um ein eventuell unterschiedliches Verhalten der bei-

den untersuchten Präparate in der Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit zu eruieren.

Weitere Methoden

Harnuntersuchung

Die Harnuntersuchungen wurden vom Zentrallabor der Poliklinik durchgeführt. Sie umfaßte die Prüfung des organischen und kristallinen Sediments. Untersucht wurde Morgenurin, den die Probanden am Tag des Behandlungsbeginns bzw. am Tag der Quick-Kontrolle vor dem Frühstück sammelten und ins Labor mitbrachten. Neben dem 0-Wert des Urinstatus wurde pro gesunder Versuchsperson in den einzelnen Untersuchungsreihen mindestens jeweils 5 Kontrollwerte erhoben. Bei den Patienten erfolgten neben der 0-Wertbestimmung bei Therapiebeginn weitere Harnkontrollen im allgemeinen nur stichprobenartig, da häufigere Kontrollen das Zentrallabor zu sehr belastet hätten.

Saugglockentest

Zur Bestimmung der Kapillarresistenz stand uns der sog. Saugglockentest zur Verfügung. Beurteilt wird dabei die Anzahl der Petechien, die in 1 Minute bei konstantem Unterdruck von ca. - 200 mm Hg in dem untersuchten Hautareal (ca. 2 cm^2) erscheinen.

2. Ergebnisse

a. Versuchsserie mit Gesunden

In fünf jeweils 14 - 21 Tage dauernden Versuchsreihen mit Gesunden beobachteten wir im Auslaßversuch d.h. nach Gabe einmaliger Stoßdosen den Wirkungsverlauf der beiden Präparate anhand der verschiedenen Gerinnungsteste. Daneben suchten wir solche Stoßdosen zu ermitteln, die zu einer für das sog. therapeutische Niveau (15 - 30 % Thromboplastinwert) ausreichenden Erniedrigung der Gerinnungsfaktoren führen. Die in diese Serie einbezogenen männlichen Probanden im Alter von 23 - 26 Jahren teilten wir in Gruppen auf, die bestimmte Testdosen von WE 904 bzw. Phenprocoumon in sukzessiven Testserien erhielten. Mit der nacheinander folgenden Applikation der beiden Präparate an ein- und dieselbe Versuchsperson wurde eine relativ zuverlässige Basis zum Vergleich der beiden Wirkstoffe geschaffen. Bei Anlauf der verschiedenen Serien befanden sich die Titer der Gerinnungsfaktoren im Normalbereich. An Testbestimmungen führten wir im einzelnen durch: 910 Quick-Teste, 730 PTT-Teste und 410 Faktor-VII-Bestimmungen.

aa. Versuche mit kristallinen Warfarin (WE 904)

Nach Gabe von 40 mg WE 904 an zwei Probanden wurden die niedersten Thromboplastinwerte nach 36 Stunden gefunden. Diese Werte lagen aber mit 39 % resp. 51 % noch relativ weit über dem 15 - 30 % Bereich. 180 Stunden (am 8. Tag) nach der Applikation des Pharmakons hatten beide Probanden wieder ihre 0-Werte im Quick-Test erreicht. Der Anstieg der mit diesem Test erfaßbaren Gerinnungsfaktorenaktivität erfolgte wesentlich protrahierter als ihre anfängliche Senkung. (siehe Fig. 1 und Tab. 2)

Stunden nach Einnahme	Vp. KOP		Vp. FIS	
	PT $\bar{x}$	PTT $\bar{x}$	PT $\bar{x}$	PTT $\bar{x}$
h	%	sec	%	sec
0	86	65	90	57
12	66	65	66	59
36	39	75	51	68
60	43	76	59	65
84	57	71	66	57
156	73	61	80	57
180	88	61	90	55
228	84	60	88	57
324	82	65		

Tab. 2 Mittelwerte aus 5 Einzelbestimmungen der Thromboplastin (PT)- und Partialthromboplastinzeitbestimmung (PTT) bei zwei gesunden Versuchspersonen nach einmaliger peroraler Gabe von 40 mg Warfarin (WE 904).

Die Werte der partiellen Thromboplastinzeiten ergaben nach 36 Stunden in beiden Fällen eine geringfügige Steigerung um ca. 10 Sekunden (siehe Tab. 2). Nach 84 bzw. 156 Stunden wurden die Ausgangswerte wieder erreicht.

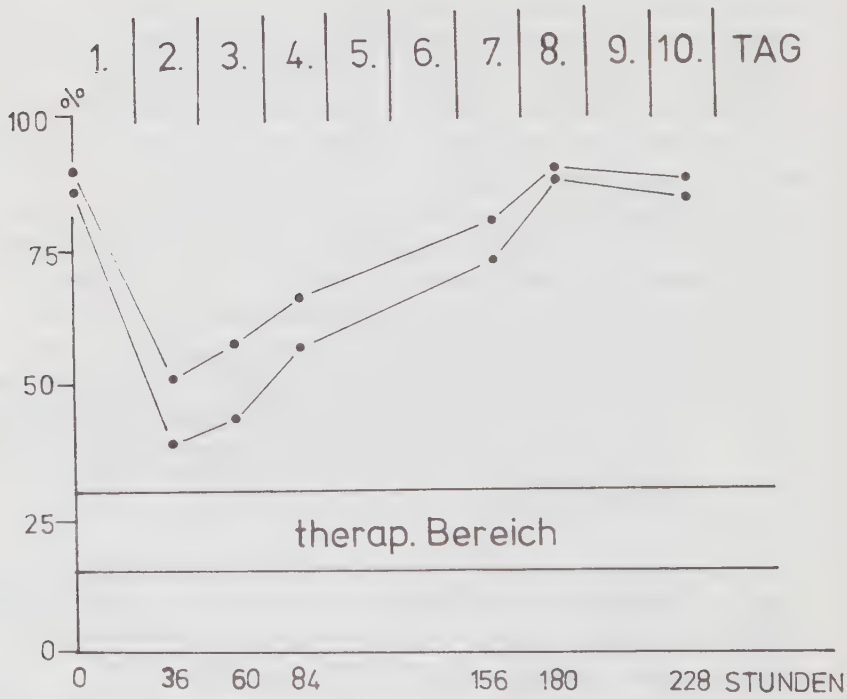


Fig. 1 Thromboplastinwerte von 2 gesunden Versuchspersonen nach oraler Applikation von 40 mg Warfarin (WE 904).

Nach Gabe von je 60 mg WE 904 an 6 Probanden, von denen zwei zweimal den Versuch absolvierten, befanden sich die Quick-Werte bei 3 Versuchspersonen 36 Stunden nach Einnahme des Präparates im therapeutischen Bereich. Die drei anderen Probanden erreichten diesen Bereich nach 45 bzw. 60 Stunden. Nach dem Abklingen der Wirkung am 7. bis 8. Tag ergab sich in allen Fällen eine Gegenregulationsbewegung der Thromboplastinwerte im Kurvenbild (Fig. 2). Im Bezug auf den mittleren Nullwert der Probanden führte sie am 7. und 8. Tag zu einer Erhöhung um 8 bzw. 9 %, am 11. Tag zu einer Senkung um 6 % und dann am 14. Tag wieder zu einer Erhöhung der durchschnittlichen Quick-Werte um 10 %.

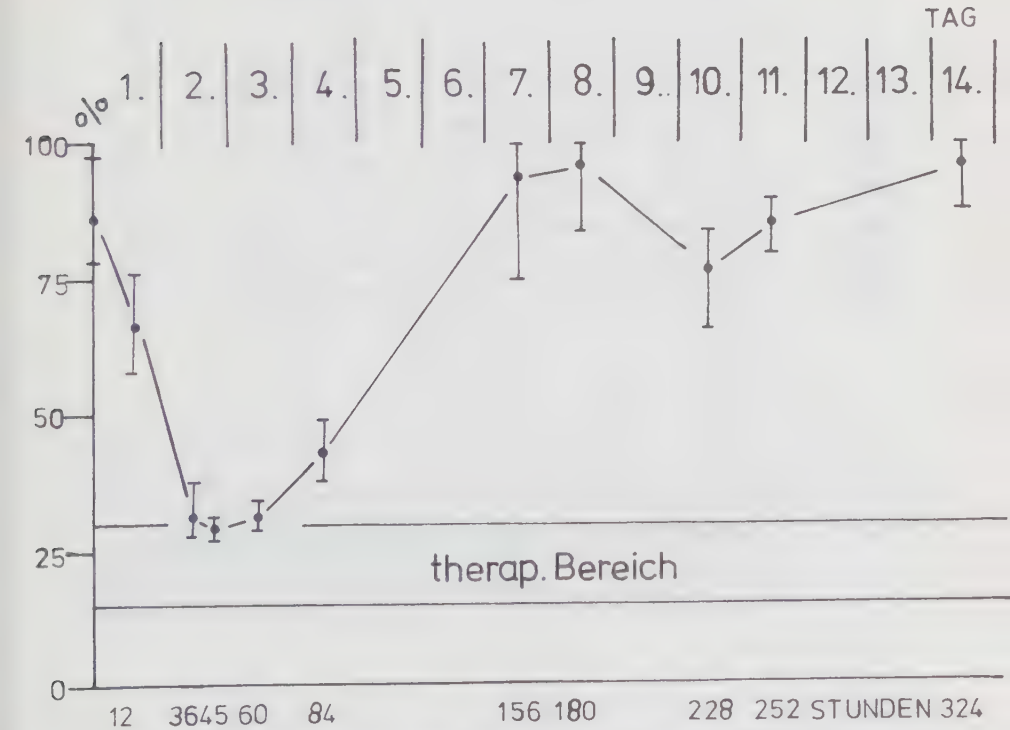


Fig. 2 Durchschnittliche Thromboplastinwerte (%) mit Schwankungsbreite von 6 gesunden Versuchspersonen nach oraler Gabe von 60 mg Warfarin (WE 904).

Im PTT-Test war bei drei untersuchten Fällen eine relativ geringfügige Steigerung von 17 - 24 Sekunden gegenüber den Ausgangswerten nach 60 - 84 Stunden (3. - 4. Behandlungstag) zu verzeichnen. Am 7. Behandlungstag (156 Stundenwert) lagen in diesem Test bei den drei Probanden wieder Nullwerte vor (Tab. 3).

Stunden nach Einnahme	Vp. NE		Vp. KÖL		Vp. Ku	
	PT $\bar{x}$	PTT $\bar{x}$	PT $\bar{x}$	PTT $\bar{x}$	PT $\bar{x}$	PTT $\bar{x}$
h	%	sec	%	sec	%	sec
0	78	63	84	64	85	59
12	58	57	60	73	62	68
36	28	77	31,5	67	29	71
45	29	72	27	77	30,5	74
60	29	85	34	64	29	83
84	38	80	45	80	49	77
156	75	60	90	62	100	63
180	84	56	90	57	100	57
228	66	63	82	64	84	61
324	90	62	98	60	100	61

Tab. 3: Mittelwerte aus 5 Einzelbestimmungen der Thromboplastin- (PT) - und Partialthromboplastinzeitbestimmung (PTT) bei 3 gesunden Versuchspersonen nach einmaliger peroraler Gabe von 60 mg Warfarin (WE 904).

Stunden nach Einnahme	Vp. Kop		Vp. KÖL		Vp. KU	
	PT $\bar{x}$	Fak.VII	PT $\bar{x}$	Fak.VII	PT $\bar{x}$	Fak.VII
h	%	%	%	%	%	%
0	98	102	94	104	80	101
12	72	65	76	68	67	60
36	38	19	33	21	29	17
60	30	18	29	17	34	19
84	38	32	41	26	44	39
156	98	94	100	88	98	92
180	100	98	100	100	100	103
252	90	100	86	100	80	80
324	100	96	98	92	88	78

Tab. 4: Mittelwerte aus 5 Einzelbestimmungen der Thromboplastinwerte (%) und Faktor VII Bestimmung (%) bei 3 gesunden Versuchspersonen nach einmaliger peroraler Gabe von 60 mg Warfarin (WE 904).

Die von drei Patienten vorliegenden Faktor-VII-Bestimmungen sind in Tab. 4 aufgeführt. Die niedrigsten Prozentwerte ergaben sich bei diesen Messungen 36 - 60 Stunden nach Applikation des Pharmakons. 180 Stunden (8. Behandlungstag) nach diesem Zeitpunkt wurde ähnlich wie im Quick-Test die Ausgangswerte annähernd wieder erreicht.

Die Harnuntersuchung erbrachte bei allen mit WE 904 und Phenprocoumon im Auslaßversuch getesteten Gesunden keine pathologischen Resultate.
Ihre Petechienzahl im Saugglockentest ergab keine bemerkenswerte Veränderung der Kapillarresistenz.

ab. Versuche mit Phenprocoumon

Die Ergebnisse von 2 mit probatorischen Dosen von 21 mg Phenprocoumon im Auslaßversuch getesteten Gesunden sind in Tab. 5 wiedergegeben. Beide Probanden konnten mit dieser Dosis den therapeutischen Bereich des Quick-Tests nicht erreichen. Die partielle Thromboplastinzeit war nur in einem Fall (84 Stundenwert: 73 Sekunden) deutlich verlängert. Die Nullwerte in beiden Testen wurden nach 180 - 228 Stunden annähernd wieder erreicht.
Nach einmaliger oraler Gabe von 30 mg Phenprocoumon an 3 Probanden ergab sich, daß in 2 Fällen nach 60 Stunden der therapeutische Bereich an der oberen Grenze berührt wurde, während zu diesem Zeitpunkt der Quickwert beim 3. Probanden nur 44 % betrug (Tab. 6). Die niedrigsten Werte der Faktor-VII-Aktivität wurden nach 60 - 84 Stunden erreicht. Ein deutlicher Anstieg der partiellen Thromboplastinzeit erfolgte schon nach 36 Stunden und er erreichte nach 60 - 84 Stunden ein Maximum. Der bekannte protrahierte Wirkungsrückgang dieses Präparates ist aus dem allmählichen Titeranstieg der Gerinnungsfaktoren ersichtlich (Tab. 6). Die Nullwerte der verschiedenen Gerin-

nungsteste liegen bei diesem Wirkstoff erst nach ca. 14 Tagen und später wieder vor. Ein Beispiel des Verlaufs der Aktivität des Prothrombinkomplexes und des Faktors VII bei einem Probanden nach Gabe von 30 mg Phenprocoumon ist in Fig. 3 aufgezeichnet.

Stunden nach Einnahme	Vp. KOP		Vp. FIS	
	PT $\bar{x}$	PTT $\bar{x}$	PT $\bar{x}$	PTT $\bar{x}$
h	%	sec	%	sec
0	93	60	96	56
12	80	66	67	57
36	55	69	60	59
60	49	72	55	58
84	46	73	64	56
108	50	69	69	55
132	50	59	-	-
156	58	65	93	53
180	81	65	100	53
228	90	61	100	52
324	81	62	90	55

Tab. 5: Mittelwerte aus 5 Einzelbestimmungen der Thromboplastinwerte (%) und Faktor VII Bestimmungen von 2 gesunden Versuchspersonen nach einmaliger peroraler Gabe von 21 mg Phenprocoumon (Marcumar ®).

Stunden nach Einnahme	Vp. NE			Vp. KÖL			Vp. KU		
	PT $\bar{x}$	PTT $\bar{x}$	Fak. VII	PT $\bar{x}$	PTT $\bar{x}$	Fak.VII	PT $\bar{x}$	PTT $\bar{x}$	Fak.VII
h	%	sec	%	%	sec	%	%	sec	%
0	100	60	86	94	61	100	100	60	94
12	93	57	68	83	61	76	68	64	54
36	45	68	25	34	69	20	31	74	16,5
60	44	73	21	29	77	14	30	84	16
84	48	67	30	25	80	14,5	30	77	15
108	50	65	32	30	76	17,5	31	72	20
132	53	73	34	41	82	18	36	79	20
156	62	74	48	41	80	20	45	73	22
180	69	65	54	43	76	28	47	72	59
228	80	64	58	53	69	37	59	64	-
276	-	-	-	71	62	-	-	-	-
324	-	-	-	-	-	-	90	59	92
348	93	52	80	-	-	-	-	-	-
492	80	62	88	80	63	103	70	63	100

Tab. 6: Mittelwerte aus 5 Einzelbestimmungen der Thromboplastinwerte in %, der partiellen Thromboplastinzeiten in Sekunden und der Werte der Faktor VII-Bestimmungen in % bei drei gesunden Versuchspersonen nach einmaliger peroraler Gabe von 30 mg Phenprocoumon (Marcumar ®).

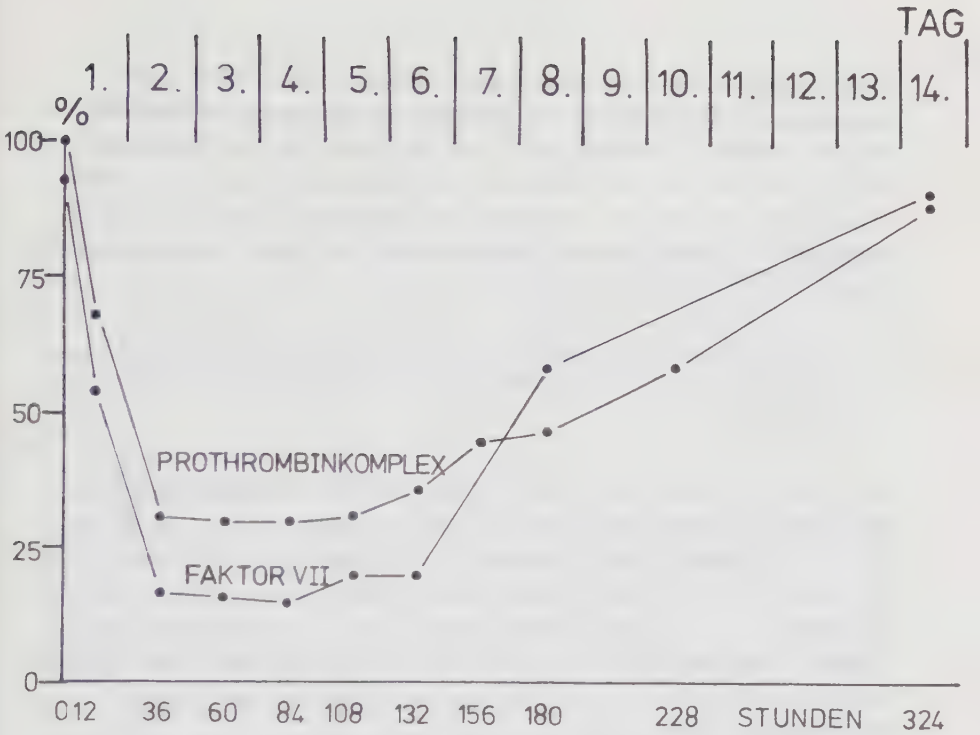


Fig. 3: Aktivitätsverläufe des Prothrombinkomplexes und des Faktor VII im Plasma bei einer gesunden Versuchsperson nach einmaliger peroraler Gabe von 30 mg Phenprocoumon.

b. Versuchsserie mit Patienten

In einer zweiten, 16 Monate dauernden Versuchsreihe mit 33 Patienten der Ambulanz der angiologischen Abteilung der Poliklinik München, die mit WE 904 oder Phenprocoumon durchweg wegen obliterierender Arteriopathien bzw. Gefäßprothesen von 12 Tagen bis zu 16 Monaten behandelt wurden, suchten wir in 9519 Patiententagen (26,4 Patientenjahren) hauptsächlich nach Befunden, die uns zur Beantwortung der Frage der sog. Steuerbarkeit und der Verträglichkeit der beiden Präparate dienlich sein konnten. Aus den Patienten ergeben sich je nach Behandlungsmodus drei Gruppen:

1. Patienten, die nur mit WE 904 (10)
2. Patienten, die nur mit Phenprocoumon (3)

3. Patienten, die mit WE 904 und Phenprocoumon (20) behandelt wurden. Besonders wertvoll erschienen uns die Befunde der Gruppe 3, bei der ein- und derselbe Patient entweder zuerst mit WE 904 und dann mit Phenprocoumon oder vice versa antikoaguliert wurde. Dieser Modus bietet den Vorteil, daß ein Patient die jeweiligen Vergleichswerte für die verschiedenen Präparate selbst liefert.

aa. Versuche mit kristallinem Warfarin-Natrium (WE 904)

Anfangsdosen

Bei der Anfangsdosierung der 19 mit WE 904 anbehandelten Fällen ließen wir uns von zwei Gesichtspunkten leiten: 1. Ergebnisse der Versuche mit Gesunden, 2. Allgemeinzustand und Alter der Kranken. Besonders wegen Punkt 2 schien es ratsam, bei 14 Patienten (74 %) eine Initialdosis von 50 mg WE 904 zu applizieren. Zwei bekamen 60 mg und 3 Patienten 40 mg zu Beginn der Behandlung. Die mittlere Anfangsdosis betrug rund 50 mg (49,5 mg) WE 904.
36 Stunden nach Applikation des Wirkstoffes erreichten 13 Patienten (68 %) das therapeutische Niveau des Quick-Tests (15 - 30 %). Vernachlässigt man eine + 3 % Überschreitung der 30 %-Marke, befanden sich nach 36 Stunden alle 19 Patienten (100 %) im therapeutischen Bereich. Von den 6 Patienten, deren Quick-Werte innerhalb dieser vernachlässigten Zone lagen, gehörten 5 der 50 mg- und 1 Patient der 40 mg-Anfangsdosisgruppe an. Wie aus diesen Ausführungen hervorgeht, gab es unter den mit WE 904 anbehandelten Patienten keinen einzigen Therapieversager. Von den Kranken, die nach 36 Stunden therapeutische Quick-Werte aufwiesen, unterschritt keiner zu diesem Zeitpunkt die 20 %-Quick-Marke und keiner von allen unterschritt innerhalb der ersten 7 Behandlungstage den therapeutischen Bereich. Die Frauen in dieser Patientengruppe boten in diesen Punkten

keinen wesentlichen Unterschied gegenüber den Männern. Eine Zusammenstellung der Anfangs-Quick-Werte dieser Patienten findet sich in Tab.7.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Anfangsdosis (mg)	0-Wert %	36-Std.-Wert %	Diff.%: 0-Wert-36-Std. Wert	Anfangsdos./kg · Diff.%	84-Std.-Wert
F.E.	♀	58	50	50	95	27	68	14,70	26
St.M.	♀	63	67	50	79	30	49	15,61	26
Led.A.	♀	65	59	40	107	24	83	8,17	
K.F.	♀	73	55	40	87	32	55	13,26	24
K.C.	♀	81	62	40	89	29	60	10,75	
St.F.	♂	45	61	50	100	28	72	11,38	38
B.A.	♂	48	90	60	86	27	59	11,30	30
Hän.F.	♂	48	83	60	93	26	67	10,79	25
B.R.	♂	51	75	40	78	28	50	10,67	27
M.H.	♂	53	62	50	105	30	75	10,75	
H.E.	♂	59	58	50	98	26	72	13,90	
Pf.G.	♂	62	56	50	101	33	68	13,13	
F.F.	♂	65	65	50	101	31	70	10,98	
B.H.	♂	66	70	50	98	33	65	10,98	34
Sp.M.	♂	66	75	50	97	31	66	10,10	22
G.H.	♂	69	67	50	97	20	77	9,69	15
G.M.	♂	70	80	50	78	26	52	12,02	28
K.M.	♂	71	76	50	88	29	59	11,15	22
U.W.	♂	71	75	40	95	31	64	8,34	

Tab. 7: Thromboplastinwerte (%) von 19 Patienten die mit Stoßdosen von 40 - 60 mg WE 904 anbehandelt wurden.

Erhaltungsdosen

Erhaltungsdosen eines indirekten Antikoagulans sind Dosen, die eine erzielte therapeutische Hypoprothrombinämie aufrechtzuerhalten vermögen. Da wir zur Beurteilung erforderlicher Erhaltungsdosen nur solche Dosen heranziehen wollen, mit denen der therapeutische Bereich des Quick-Tests mindestens 1 Monat leicht zu halten ist, müssen von den 30 mit WE 904 behandelten Patienten 6 Patienten ausscheiden. 3 davon waren zu kurz mit dem Pharmakon behandelt worden und weitere 3 wiesen im Laufe der Therapie eine Dosissteigerung auf.
Betrachtet man zunächst die täglichen Dosismengen der restlichen 24 Patienten (Tab. 8), so lassen sich willkürlich drei Dosisgruppen bilden. Mit einer täglichen Dosis von 0 - 1 Tabletten ($\bar{m}$ = 3,3 mg) kamen 4 Patienten (17 %) aus. Eine Dosis von 1 - 2 Tabletten ($\bar{m}$ = 7,2 mg) benötigten 17 Patienten (71 %). Schließlich erforderte die Behandlung von 3 Patienten (12 %) eine tägliche Dosis von über 2 Tabletten ($\bar{m}$ = 13,3 mg). Einer davon ließ sich erst mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 3,6 Tabletten (18 mg) im therapeutischen Bereich halten. Durchschnittlich benötigten die 24 Patienten pro Tag ca. 1,3 Tabletten (6,5 mg) WE 904.
Unter der Voraussetzung, daß die Patienten mit relativ konstante Wochendosen (Spalte 4, Tab.8) jeweils mindestens einen Monat im therapeutischen Bereich zu halten waren, beobachteten wir bei 3 Patienten (Nr.26-28,Tab.8) eine Steigerung der täglichen Dosis um durchschnittlich rd. 40 % (43 %). Eine Änderung der Ernährungsweise, Einnahme zusätzlicher Pharmaka oder eine manifeste Verschlimmerung des Krankheitszustandes konnte bei diesen Patienten nicht eruiert werden. Eine Senkung des Tablettenbedarfs konnte, soweit sich die Patienten im therapeutischen Bereich befanden, in keinem Fall festgestellt werden.

	Patient	Alter (Jahre); Geschl.	Anzahl der Tabl. in 30 Tagen	Dosen (Tabl.) in 4 aufeinanderfolgenden Wochen	Bereich des tägl. Tabl.-Bedarfs	mittlere Tagesdosis (mg)	Sonstiges
1.	Sp.M.	66; ♂	9	2; 2; 4,5; 2	0-1/2	1,4	Hämaturie
2.	K.Th.	75; ♀	11	2,5;2,5;2,5; 2,5	0-1/2	1,8	auswärts dosie
3.	Led.A.	65; ♀	20	4,5;5;4,5;4,5	1/2-1	3,3	
4.	D.A.	75; ♀	20	5;4,5;4,5;5	1/2-1	3,3	
5.	K.F.	73; ♀	30	7; 7; 7; 7	1	5,0	
6.	H.F.	66; ♂	32	8; 7; 8; 7	1-2	5,3	
7.	R.M.	71; ♂	33	8; 7; 7; 8	1-2	5,5	✝
8.	F.E.	58; ♀	34	7; 9; 8; 8	1-2	5,7	Blutung im Gehörgang
9.	G.H.	69; ♂	35	8; 8; 8; 9	1-2	5,8	
10.	M.H.	53; ♂	36	8; 9; 8; 8	1-2	6,0	
11.	B.R.	51; ♂	37	8; 9; 8; 9	1-2	6,2	Hämaturie; Epistaxis
12.	G.M.	70; ♂	39	9; 9; 9; 9	1-2	6,5	
13.	St.M.	63; ♀	40	10; 9; 9; 9	1-2	6,7	2 x Hämaturie; Konjunktivalblutung
14.	Hän.F.	48; ♂	43	10;10;10;10	1-2	7,2	
15.	Gr.K.	64; ♂	43	9; 11; 11; 9	1-2	7,2	Konjunktivalblutung
16.	B.K.	72; ♂	48	11;11;11;11	1-2	8,0	
17.	St.F.	45; ♂	50	11;11;12;13	1-2	8,3	
18.	L.A.	62; ♂	50	12;12;11;12	1-2	8,3	
19.	B.A.	48; ♂	52	12;12;12;13	1-2	8,7	Hämatom
20.	Pf.G.	62; ♂	52	12;12;13;12	1-2	8,7	
21.	K.E.	64; ♂	54	13;12;12;13	1-2	9,0	
22.	Br.H.	52; ♂	56	13;13;13;13	1-2	9,3	
23.	Sch.R.	40; ♂	63	15;14;15;14	2-3	10,5	
24.	B.H.	66; ♂	70	17;17;16;17	2-3	11,7	
25.	F.F.	65; ♂	106	25;24;25;25	3-4	17,7	
26.	H.E.	59; ♂	28 35	6,5; 6;6;7 8; 8; 8; 8	1/2-1 1-2	4,6 5,8	26 % Dosissteigerung
27.	K.M.	71; ♂	20 33	5 5 4,5; 5 8; 7; 8; 8	1/2-1 1-2	3,3 5,5	67 % Dosissteigerung
28.	K.C.	81; ♀	23 34	5,5;5,5;5,5;6 8; 8; 8; 8	1/2-1 1-2	3,8 5,7	50 % Dosissteigerung Hämatom

Tab. 8: Erhaltungsdosen von 28 mit Warfarin (WE 904) behandelten Patienten (Beobachtungszeitraum: 1 Monat).

Abklingquote

Wir verstehen unter Abklingquote im Rahmen der Antikoagulantientherapie folgenden Quotienten:

$$A\,Q = \frac{\text{durchschnittliche Erhaltungsdosis}}{\text{ausreichende Anfangsdosis}} \times 100$$

Ausreichend ist eine Anfangsdosis, wenn sie innerhalb von 36 Stunden eine therapeutische Hypoprothrombinämie beim Patienten induziert. Als durchschnittliche Erhaltungsdosen wählten wir diejenige mittlere Dosis eines Patienten, die in einem Mindestzeitraum von 3 Monaten für eine wirksame Hypokoagulabilität ausreichte. Die Abklingquoten der 9 diesen Kriterien genügenden Patienten sind in Tab. 9 aufgeführt.

Patient	ausreichende Initialdosis (mg)	durchschnittl. Erhaltungsdosis von 3 Monaten (mg)	errechnete Abklingquote %
Led.A.	40	3,4	8,5
F.E.	50	5,3	10,6
B.R.	50	6,2	12,4
K.F.	40	5,0	12,5
St.M.	50	6,3	12,6
G.M.	50	7,3	14,6
B.A.	60	8,8	14,7
St.F.	50	8,2	16,4
B.H.	50	11,8	23,6
	$\bar{m}$ = 50 (49)	$\bar{m}$ = 7 (6,9)	$\bar{m}$ = 13,99 ± 1,52

2 s Normalbereich

$13{,}99 \pm 2 \cdot 4{,}29$

Tab. 9: Daten zur Berechnung der durchschnittl. Abklingquote von Warfarin (WE 904) bei 9 Patienten.

Es ergibt sich bei diesem Kollektiv von Patienten, deren Nullwerte im Normbereich des Quick-Tests lagen, eine mittlere Abklingquote von rund 14 % (13,99 $\pm$ 1,52; 2 s Normalbereich 5,41 - 24,57 % (13,99 $\pm$ 2 • 4,29 %)).

Regulierbarkeit der Behandlung

Es ist heute üblich, die Begriffe Regelung und Steuerung streng auseinanderzuhalten. Unter Regelung versteht man (19) die Einflußnahme auf eine Größe durch einen Regler aufgrund der Messung dieser Größe in einem rückgekoppelten Kreissystem. Im Gegensatz dazu erfolgt bei einer Steuerung die Einflußnahme auf eine Größe ohne Messung dieser Größe in einem nicht rückgekoppelten bzw. offenen System. Diese Feststellungen erhellen, daß wir allgemein in der Krankenbehandlung mit Pharmaka, deren meßbare Beeinflussung einer Größe im Organismus durch das therapeutische Regulativ aufgrund der Messung dieser Größe (in unserem Falle der Messung des erniedrigten Titers von Gerinnungsproteinen im Blut) erfolgt, eher ein Regel- als ein Steuerungssystem zu sehen haben. Demgemäß spricht man auch besser von Regulierbarkeit als von Steuerbarkeit bei derartigen Behandlungsmodis.

Die Kriterien einer guten Regulierbarkeit der Therapie mit indirekten Antikoagulantien sind:

1. schnelles Erreichen des therapeutischen Bereichs einer Hypokoagulabilität mit einer initialen Stoßdosierung, deren Höhe nur in Bezug auf relative Kontraindikationen der Behandlung wie Alter, Allgemeinzustand usw. fixiert sein darf.
2. Stabilität der nach relativ kurzer Zeit (ca. 3 - 4 Woohen) ermittelten Erhaltungsdosen.

Stabil ist eine Erhaltungsdosis, wenn über Monate oder Jahre keine wesentliche Änderung der Dosis erforderlich ist, um den therapeutischen Bereich der Hypokoagulabilität zu halten.

In Tab.10 gilt als Maß der Regulierbarkeit der Behandlung mit WE 904 der Prozentsatz der Quick-Bestimmungen, die während der gesamten Behandlungszeit vom 36-Stunden-Wert an bei den einzelnen Patienten im therapeutischen Bereich lagen. Unberücksichtigt bleiben dabei Therapieunterbrechungen aus ärztlichen Gründen, z.B. wegen Zahnextraktion.

% Quick-Bestimmungen im therap.Bereich (4 Einteilungsgruppen)	Anzahl der WE 904-Patienten	% aller WE 904-Patienten	Anzahl aller Quick-Bestimmungen	Anzahl der Quick-Bestimmungen im therap. Bereich	% Bestimmungen im therap. Bereich von allen Quick-Bestimmungen
25	3	10	48	7	1
25 - 50	1	3	22	10	2
50 - 75	16	53	364	235	35
75	10	33	227	199	30
Summe	30	100	661	451	68

Tab. 10: Regulierbarkeit der Behandlung mit WE 904. Als Parameter der Regulierbarkeit gilt die Anzahl der Quick-Bestimmungen in %, die jeder einzelne der 30 Patienten während der gesamten Behandlungszeit vom 36 Stunden-Wert nach Verabreichung des Präparates im therapeutischen Bereich (15 - 30 %) aufwies.

26 von 30 Patienten (86 %) wiesen in mehr als der Hälfte der Quick-Bestimmungen optimale Thromboplastinzeiten auf. Dabei muß man in Betracht ziehen, daß diese Feststellung die ganze Behandlungszeit vom 36 Stundenwert nach Verabreichung des Pharmakons umfaßt, also auch die Einstellungsperiode in den therapeutischen Bereich.

Komplikationen

Unter den 30 mit WE 904 behandelten Patienten traten bei 7 (23,3 %) leichte Blutungen auf (Tab. 11). Unter leichten Blutungen verstehen wir solche, bei denen keine besonderen Maßnahmen oder gar eine Bluttransfusion vonnöten sind, die also durch Absetzen der Antikoagulantien für 1 - 2 Tage oder mit etwas Konakion beherrschbar sind. Wie aus der Tabelle 10 zu ersehen ist, befanden sich 5 der 7 Patienten zum Zeitpunkt der Blutung im therapeutischen Bereich. Auffallend war, daß 9 Patienten, deren Quick-Werte 10 mal unter dem therapeutischen Bereich lagen (10 - 14 %), keine Blutungen angaben. Zwei Patienten (Tab. 11, Nr. 2 und 5) gaben bei Quick-Werten unterhalb des therapeutischen Bereichs keine Blutungen an, während es zu anderen Zeiten bei ihnen unter Quick-Werten im therapeutischen Bereich zu Blutungen gekommen war.
Setzt man die Anzahl verschiedener leichter Blutungsepisoden in Beziehung zur Behandlungszeit der 30 Patienten, so ergibt sich bei einem Auftreten von 10 leichten Blutungen (Tab. 11, 2.Spalte von rechts) in 6124 Behandlungstagen (17 Patientenjahren) mit WE 904 eine Blutungsinzidenz von 0,59 pro Patientenjahr, bzw. von 59 in hundert Patientenjahren.

Bei einer 64-jährigen Patientin kam es unter WE 904 zur Verstärkung einer allergischen Reaktion, die unter der Anbehandlung mit 18 mg Phenprocoumon aufgetreten war. Wegen der allergischen Erscheinungen (nässendes Exanthem und Schwellung im

Gesicht) stellten wir am 3. Behandlungstag von Phenprocoumon auf WE 904 um. Unter diesem Präparat befand sich die Patientin 10 Tage lang im therapeutischen Bereich des Quick-Tests, bevor wir wegen der Exazerbation der massiven Allergie die Behandlung abbrechen mußten. Nach Absetzen des Medikaments bildeten sich die aufgetretenen Erscheinungen unter intravenöser Calciumgabe und Borwasserumschlägen nach 14 Tagen wieder vollständig zurück.

Patient	Quick-Wert zur Blutungszeit (%)	Blutungstyp	Anzahl versch. Blutungstypen bzw. Blutungsepisoden	Bemerkung
1 . B.A.	22	Hämatom in der Haut	1	
2 . B.R.	10	Hämaturie; Epistaxis	2	auswärts dosiert bei Quick-Werten 14 % keine Blutung
3 . F.K.	21	Blutung im Gehörgang	1	
4 . Gr.K.	18	Konjunktivalblutung	1	
5 . K.C.	19	Hämatom in der Haut	1	bei Quick-Werten von 10 % keine Blutung
6 . Sp.M.	14	Hämaturie	1	Vit K_1
7 . St.M.	18/25	2 x Hämaturie; Konjunktivalblutung	3	
			10	

Tab. 11: Die unter WE 904-Behandlung bei 7 von 30 Patienten (= 23 %) aufgetretenen leichten Blutungen mit dazugehörigen Quick-Werten.

Weitere Komplikationen wie massive Blutungen, Magenunverträglichkeiten oder Kopfschmerzen ließen sich unter der WE 904-Behandlung nicht feststellen.

ab. Versuche mit Phenprocoumon

Anfangsdosen

Von den 23 mit Phenprocoumon behandelten Fällen wurde bei 8 die Therapie mit initialen Stoßdosen eingeleitet. Diese Dosen (18 - 30 mg) lagen retrospektiv betrachtet zu niedrig: Ein Patient, der mit 30 mg Phenprocoumon anbehandelt wurde, wies nach 36 Stunden einen Thromboplastinwert von 32 % auf. Drei Patienten befanden sich 36 Stunden nach Gabe von 18 mg Phenprocoumon im therapeutischen Bereich, während 4 weitere Patienten nach der gleichen Dosis diesen Bereich nicht erreichten. Für unsere weiteren Ausführungen legen wir, da also zuverlässige Werte in diesem Punkt aus eigenen Untersuchungen nicht vorliegen, einen für die Stoßdosis mit Phenprocoumon empfohlenen Mittelwert aus der Literatur zugrunde. Dieser Wert liegt, wenn man eine therapeutische Quick-Wert-Erniedrigung von 15 - 30 % innerhalb von 36 Stunden nach Therapiebeginn fordert, etwa bei einer mittleren Dosis von 30 mg (10,26,98,99).

Erhaltungsdosen

In Tabelle 12 finden sich die durchschnittlichen Erhaltungsdosen von 20 Patienten unter Phenprocoumonbehandlung, die nach den auf Seite 34 angegebenen Richtlinien bestimmt wurden.

Für drei weitere Patienten ließ sich keine sichere Erhaltungsdosis ermitteln, da sie zu kurze Zeit Phenprocoumon erhalten hatten. 13 Patienten (65 %) erhielten täglich bis zu einer Tablette ($\bar{m}$ 2,1 mg), 6 brauchten 1 bis 2 Tabletten ($\bar{m}$ 4,0 mg) und 1 Patient benötigte zwischen 2 - 3 Tabletten ($\bar{m}$ 6,6 mg). Durchschnittlich applizierten wir den 20 Patienten täglich rund 1 Tablette ($\bar{m}$ 2,9 mg) Phenprocoumon. Eine wesentliche Dosisänderung war, sobald die Patienten in den therapeutischen Bereich eingestellt waren, in keinem Fall notwendig.

Patient	Alter (Jahre); Geschl.	Anzahl der Tabl. in 30 Tagen	Dosen (Tabl.) in 4 aufeinanderfolgenden Wochen	Bereich des tägl. Tabl.-Bedarfs	mittlere Tagesdosis (mg)	Sonstiges
Sp.M.	66; ♂	11	2,5;2,5;2,5; 2,5	0-1/2	1,1	
K.Th.	75; ♀	12	2,5;3;2,5;2,5	0-1/2	1,2	Hämaturie, Verdacht auf Magenblutung
R.M.	71; ♂	15	3,5;3,5;3,5; 3,5	1/2	1,5	✝
D.A.	75; ♀	17	4; 4; 4; 4	1/2-1	1,8	
Led.A.	65; ♀	19	4;4,5;4,5;4,5	1/2-1	1,9	
H.F.	66; ♂	20	5;4,5;4,5;5	1/2-1	2,0	
H.E.	59; ♂	21	5;5;5;4,5	1/2-1	2,1	
K.J.	56; ♂	21	4,5; 5; 5; 5	1/2-1	2,1	
K.M.	71; ♂	21	5; 5; 5; 5	1/2-1	2,1	
Gr.K.	64; ♂	24	5,5;5,5;5,5; 5,5	1/2-1	2,4	
B.K.	72; ♂	30	7; 7; 7; 7	1	3,0	
Br.H.	52; ♂	30	7; 7; 7; 7	1	3,0	
Hän.F.	48; ♂	30	7; 7; 7; 7	1	3,0	Hämaturie
L.A.	62; ♂	31	7; 7; 7; 8	1-2	3,1	
G.M.	70; ♂	35	10; 9; 9; 8	1-2	3,5	
K.E.	64; ♂	40	9; 9; 10; 9	1-2	4,0	
Sch.R.	40; ♂	40	9; 9; 10; 9	1-2	4,0	
Pf.G.	62; ♂	42	10;10;9;10	1-2	4,2	
B.H.	56; ♂	50	12;11;12;12	1-2	5,0	
F.F.	65; ♂	66	15;16;16;15	2-3	6,6	Epistaxis

Tab. 12: Erhaltungsdosen von 20 mit Phenprocoumon (Marcumar ®) behandelten Patienten (Beobachtungszeitraum: 1 Monat).

Abklingquote

Die zur Berechnung der Abklingquote angegebenen Kriterien erfüllten 11 Patienten, wenn man diesen Quotienten eine Initialdosis von 30 mg zugrundelegt (Tab. 13). Die Abklingquote beträgt 8,6 % (8,60 ± 3,33 %; 2 s Normbereich 1,94 - 15,14 % (8,6 ± 2 · 3,27)).

Patient	ausreichende Initialdosis nach Literatur (mg)	durchschnittl. Erhaltungsdosis von 3 Monaten (mg)	errechnete Abklingquote %
K.Th.	30	1,2	4,0
D.A.	30	1,7	5,7
Led.A.	30	1,9	6,3
H.E.	30	2,1	7,0
K.M.	30	2,1	7,0
Gr.K.	30	2,4	8,0
Hän.F.	30	3,0	10,0
B.K.	30	3,4	11,0
K.E.	30	4,0	13,0
Pf.G.	30	4,2	14,0
	$\bar{m} = 30$	$\bar{m} = 2,6$	$\bar{m} = 8,60 \pm 1,03$

2 s Normalbereich:
$8,60 \pm 2 \cdot 3,27$

Tab. 13: Daten zur Berechnung der durchschnittlichen Abklingquote von Phenprocoumon (Marcumar®) bei 10 Patienten.

Regulierbarkeit der Behandlung

In Tabelle 14 ist das Phenprocoumon-Kollektiv nach dem Prozentsatz der Quick-Werte geordnet, die während der Behandlung mit diesem Wirkstoff im therapeutischen Niveau eingeschlossen waren.
Es zeigt sich, daß 19 von 20 Patienten (95 %) in mehr als der Hälfte der Quick-Bestimmungen optimale Thromboplastinzeiten erreichten. Insgesamt lagen bei 349 Quick-Bestimmungen 280 (80 %) im therapeutischen Bereich.

% Quick-Bestimmungen im therap. Bereich (4 Einteilungsgruppen)	Anzahl der Phenprocoumon-Patienten	% aller Phenprocoumon-Patienten	Anzahl aller Quick-Bestimmungen	Anzahl der Quick-Bestimmungen im therap. Bereich	% Bestimmungen im therap. Bereich von allen Quick-Bestimmungen
25	0	0	0	0	0
25 - 50	1	5	13	6	2
50 - 75	8	40	151	104	29
75	11	55	185	170	49
Summe	20	100	349	280	80

Tab. 14: Regulierbarkeit der Behandlung mit Phenprocoumon. Als Parameter der Regulierbarkeit gilt die Anzahl der Quick-Bestimmungen in %, die jeder einzelne der 20 Patienten während der gesamten Behandlungszeit vom 36 Stunden-Wert nach Verabreichung des Präparates im therapeutischen Bereich (15 - 30 %) aufwies.

Komplikationen

Von den 23 mit Phenprocoumon behandelten Patienten traten bei 3 (13 %) leichte Blutungen auf (Tab. 15). Setzt man die Anzahl verschiedener leichter Blutungsepisoden in Beziehung zur Behandlungszeit der Patienten, so ergibt sich bei Auftreten von 5 Blutungsepisoden in 3 395 Behandlungstagen (9,4 Patientenjahre) eine Blutunginzidenz von 0,54 pro Patientenjahr, bzw. 54 pro 100 Patientenjahre. Insgesamt gaben 9 Patienten bei 13 Thromboplastin-Werten unterhalb des therapeutischen Bereichs (11 - 14 %) keine Blutungskomplikationen an, während zwei von

ihnen (Tabelle 15) bei Quick-Werten von 15 und 24 % bluteten.

Patient	Quick-Wert zur Blutungszeit (%)	Blutungstyp	Anzahl versch. Blutungstypen bzw. Blutungsepisoden	Bemerkung
F.F.	23/29	Epistaxis	2	sehr hohe Erhaltungsdosis
Hän.F.	24	Hämaturie	1	bei Quick-Werten von 14 bzw. 12 % keine Blutung
K.Th.	15	Hämaturie/Verdacht auf Magenblutung	2	bei Quick-Wert von 13 % keine Blutung

Tab. 15: Die unter Phenprocoumon-Behandlung bei 3 von 23 Patienten (= 13 %) aufgetretenen leichten Blutungen mit dazugehörigen Quick-Werten.

Ein Patient verstarb kurz nachdem wegen Verdachts auf cerebrale Massenblutung die Phenprocoumon-Behandlung bei einem Quick-Wert von 17 % abgebrochen worden war. Der 71jährige Verstorbene war seit fast 9 Jahren wegen einer obliterierenden Arteriopathie mit Antikoagulantien ohne wesentliche Komplikationen behandelt worden. Nach einem Bericht des Krankenhauses, in dem der Patient zuletzt stationär untergebracht war, waren stark erhöhte Blutdruckwerte beim Patienten auffällig, die während des stationären Verlaufs niemals unter 180 mm Hg systolisch absanken. Bei der Obduktion fand sich eine etwa mandarinengroße, intracerebrale Massenblutung im rechten Occipital- und Parietallappen.

3. Vergleich und Diskussion der Versuchsergebnisse

A. Versuchsserie mit Gesunden

Die Eigenschaften von Phenprocoumon und WE 904 lassen sich anhand des Wirkungsverlaufes der beiden Präparate, wie er sich im Faktor-VII- und Quick-Test wiederspiegelt, vergleichen. Der Aktivitätsabfall des Faktors VII und des Prothrombin-Komplexes unter beiden Präparaten verläuft annähernd gleichförmig (vergl. Fig. 3). Unter WE 904 werden vielleicht nach 12 Stunden etwas tiefere Titer der Gerinnungsfaktoren gemessen (vergl.Tab.3,4u.6),während beide Präparate bei ausreichender Dosierung nach 36 Stunden etwa gleiche Aktivitätsminderungen von Gerinnungsfaktoren bewirken. In der Dauer der Wirkung der beiden Präparate ergeben sich deutliche Unterschiede. Als typisches Beispiel mag der Kurvenverlauf der Faktor-VII-Aktivität und des Titers des Prothrombin-Komplexes unter beiden Präparaten bei einem Probanden dienen (Fig.4).
Nach sukzessiver Gabe der beiden Pharmaka an diesem Probanden sinkt nach ca. 36 Stunden unter beiden Wirkstoffen die Faktor-VII-Aktivität und der Titer des Prothrombin-Komplexes auf Mindestwerte. Diese Werte werden unter Phenprocoumon auch noch am 6. Tag annähernd aufrechterhalten, während unter der abklingenden WE 904-Wirkung die Ausgangswerte am 7. Behandlungstag schon wieder annähernd vorliegen. Unter Phenprocoumon werden in diesem Beispiel die Nullwerte erst nach ca. 14 Tagen er-

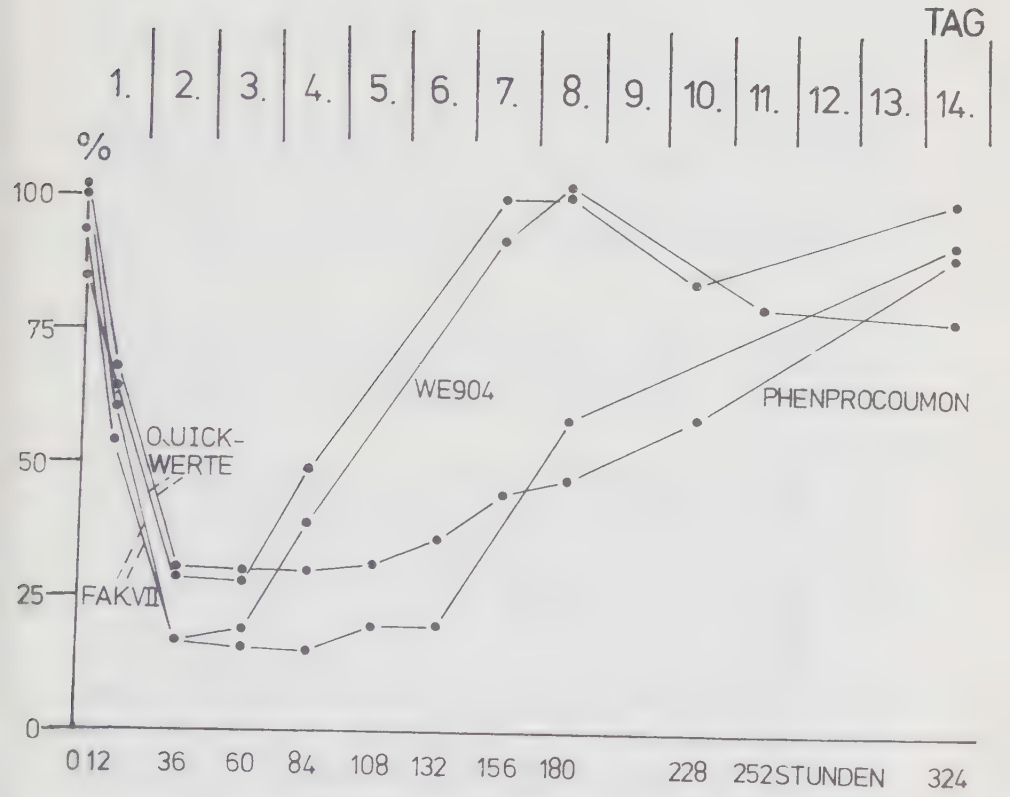


Fig. 4: Aktivitätsänderungen des Prothrombinkomplexes und des Faktor VII im Plasma bei einer gesunden Versuchsperson nach einmaliger peroraler Gabe von 60 mg WE 904 bzw. 30 mg Phenprocoumon.

reicht. Bei den anderen Probanden ergaben sich ähnliche Kurvenverläufe. Aus Tabelle 16 wird - soweit das bei der relativ geringen Probandenzahl gesagt werden kann - die Tendenz sichtbar, daß im Auslaßversuch

1. unter beiden Präparaten der therapeutische Bereich etwa gleich schnell erreicht wird.
2. Phenprocoumon im Vergleich mit WE 904 etwa doppelt lange Zeiten der therapeutischen Prothrombinerniedrigung bewirkt.
3. Phenprocoumon im Vergleich mit WE 904 noch ca. doppelt langer Zeiten die Ausgangswerte der Thromboplastinzeit wieder erreichen läßt.

Die Richtigkeit dieser Feststellungen wird durch die Tatsache unterstrichen, daß der Großteil dieser Befunde nach sukzessiver Gabe der beiden Wirkstoffe an dieselben Probanden erhoben werden konnte.

Proband	Stunden bis der therap. Bereich (15-30 %) des Quick-Tests erreicht wird (+ 5 % zugelassene Überschreitung)		Zeit im therap. Bereich (15-30%) in Tagen (+ 5 % zugelassene Überschreitung)		Zeit bis zum Rückgang der Thromboplastinzeiten auf die Ausgangswerte (Tage)	
	Phenprocoumon	WE 904	Phenprocoumon	WE 904	Phenprocoumon	WE 904
KO	kein Versuch	60	kein Versuch	1	kein Versuch	7
KÖ	36	36 (36)	4	2 (2)	21	7 (7)
KU	36	36 (36)	4	2 (2)	14	7 (7)
NE	nicht erreicht	36	0	2	14	7

Tab. 16: Zeiten bis zum Eintritt in den therap. Bereich des Quick-Test, Verweildauer und Zeiten bis zum Rückgang der Thromboplastinwerte auf die Ausgangswerte bei 4 Probanden nach einmaliger Gabe von 60 mg WE 904 bzw. 30 mg Phenprocoumon. Werte in Klammern beziehen sich auf Ergebnisse eines zweiten Versuchsdurchgangs beim selben Patienten.

Die protrahiertere Wirkung des Phenprocoumon im Vergleich mit WE 904 zeigt sich auch bei einem Vergleich der Ergebnisse im PTT-Test (Tab.3u6). Nach Gabe von 60 mg WE 904 liegen nach 156 Stunden (7. Tag) wieder Ausgangswerte vor, während bei denselben drei Probanden nach Gabe von 30 mg Phenprocoumon in zwei Fällen erst nach 228 Stunden (am 10. Tag) und in einem Fall sogar erst nach 276 Stunden (am 12. Tag) wieder der Nullwertbereich erreicht wird.
Die Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit scheint unter WE 904 früher einzusetzen als unter Phenprocoumon. So fand sich bei zwei Probanden eine deutliche Erhöhung der partiellen Thromboplastinzeit mit einem Zuwachs von mindestens 9 Sekunden unter WE 904 bereits nach 12 Stunden, während ein entsprechender Zuwachs bei denselben Probanden unter Phenprocoumon erst nach 36, bzw. 60 Stunden auftrat (vergl. Tab. 3 und Tab. 6).

Systematische Untersuchungen über das Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit unter indirekten Antikoagulantien liegen in der Literatur anscheinend nicht vor. Die unter WE 904 und Phenprocoumon beobachtete relativ geringe Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit bei Quick-Werten im therapeutischen Bereich kann mit einem für den PTT-Test zu geringen Aktivitätsverlust der durch indirekte Antikoagulantien erniedrigten Gerinnungsfaktoren zusammenhängen. Nach Angaben der Herstellerfirma des von uns verwendeten PTT-Reagenz, zeigt z.B. dieser Test erst bei einer Faktor-X-Erniedrigung unter 10 % des Normalwerts einen deutlichen Faktor-X-Mangel an (6), die bei therapeutischer Hypoprothrombinämie beim Menschen wohl kaum erreicht wird (46, 76).
Mit der ausgesprochen stark protrahierten Wirkung von Phenprocoumon mag zusammenhängen, daß die unter WE 904 im Quick-Test aufgefallene Gegenregulationsbewegung bei Phenprocoumon im Auslaßversuch wegen einer zu kurzen Beobachtungszeit nicht festgestellt werden konnte. Bezüglich dieser Gegenregulationsbewegung der Gerinnungsfaktorenaktivität und der damit zusam-

menhängenden Frage einer thromboembolischen Gefährdung des Patienten nach abruptem Absetzen der Antikoagulantien finden sich in der Literatur widersprechende Ansichten. Van Cleve (129) führte bei 134 Patienten, die wegen Herzinfarkt unter Antikoagulantien standen, einen klinischen Vergleich zur Beantwortung dieser Frage durch. Er fand bei 63 Patienten, die über 6 Wochen ausschleichend dosiert worden waren, keine geringere Zahl thromboembolischer Komplikationen als bei einer Gruppe von 71 Patienten, deren Behandlung abrupt abgebrochen wurde. Dieser Autor schließt aus seinen Ergebnissen, daß im allgemeinen eine Antikoagulantienbehandlung ohne Gefahr abrupt abgesetzt werden kann. Andere Kliniker halten dies für gefährlich. So berichtet Goossens (32), daß er wegen abrupten Absetzens der Antikoagulantien einige Patienten durch Verschlußkomplikationen verloren hat.

B. Versuchsserie mit Patienten

a. Regulierbarkeit

Die Maxime für die Wahl der klinischen Vergleichsanordnung lautet nach Martini et al. (59) : "... überall dort den individuellen Vergleich an ... wenden, wo er praktisch sinnvoll durchführbar ist." Unter individuellem Vergleich verstehen wir in diesem Zusammenhang, im Gegensatz zum kollektiven Vergleich, in dem die Wirkung verschiedener Präparate bei verschiedenen Patienten verglichen wird, den Vergleich verschiedener Präparate beim selben Patienten nach sukzessiver Gabe der zu prüfenden Wirkstoffe. Bei 19 (3 weibliche und 16 männliche Patienten) der 20 Patienten, die mit beiden Pharmaka behandelt worden waren, war es möglich, in genügend langen aufeinanderfolgenden individuellen Vergleichsperioden (mittlere Behandlungszeit pro Patient mit WE 904 5,5 Monate, mit Phenprocoumon 5,6 Monate) die Regulierbarkeit der beiden Präparate zu vergleichen. Die Regulierbarkeit von Phenprocoumon war in

bezug auf die Anzahl der Quick-Werte im therapeutischen Bereich pro Patient im Vergleich mit WE 904 nach dem t-Test signifikant besser (Sicherheitsschranke kleiner als 1 % ($P < 0,01$) aber noch größer als 0,1 % ($P > 0,001$)) (Tab.17 u. 18).

Die Ursache dieses Unterschieds in der Regulierbarkeit beider Präparate kann im wesentlichen auf drei Punkten beruhen:

1. auf der unterschiedlichen Erfahrung des (der) Therapeuten mit den Präparaten;
2. auf Eigenschaften, die einem Präparat zu einer besseren Regulierbarkeit verhelfen;
3. auf einer Verbindung der beiden vorher genannten Punkte.

	Phenprocoumon	WE 904
Patientenzahl	19	19
Quick-Wert-Kontrollen insgesamt	339	349
Quick-Wert-Kontrollen im therap. Bereich insgesamt	272	216
% der Quick-Werte im therap. Bereich (Mittelwert mit mittlerem Fehler)	81,7 % ± 3,5	62,8 ± 4,4

Tab. 17: Mittelwert (%) der Anzahl der Quick-Werte im therapeutischen Bereich von 19 Patienten, die sukzessive Phenprocoumon und WE 904 erhielten.

Für die Bedeutung des 2. Punktes sprechen die Ergebnisse von Rodman et al. (113). Obwohl dieses Team mit der Handhabe von Phenprocoumon weniger vertraut war als mit der von Warfarin, befanden sich 100 % der 29 Phenprocoumonpatienten in rd. 2,3 Patientenjahren mehr als 70 % der Behandlungszeit im therapeutischen Bereich, während mit Warfarin nur 76 % von 33 Patienten in rd. 2,2 Patientenjahren mehr als 70 % der Zeit optimale Thromboplastinzeiten aufwiesen. Insgesamt befanden sich bei dieser Untersuchung die Phenprocoumonpatienten in 94, 7 % der Behandlungstage im therapeutischen Bereich (Thromboplastinwert: 10 - 30 %), die Warfarinpatienten hingegen in nur 84,1 % aller Behandlungstage. Diese Feststellungen korrelieren mit unseren Ergebnissen (Tab. 9 und Tab. 13), nach denen unter Phenprocoumon 95 % der behandelten Fälle in mehr als der Hälfte der Quick-Bestimmungen optimale Werte zeigten, während unter WE 904 ceteris paribus der entsprechende Wert nur 86 % betrug. Ferner befand sich das Phenprocoumonkollektiv in 80 % der Quick-Bestimmungen im therapeutischen Bereich, das WE 904-Kollektiv wies hingegen in nur 68 % der Bestimmungen optimale Thromboplastinwerte auf (Tab. 13 und Tab. 14).

Neben unterschiedlichen Eigenschaften der beiden Präparate kommt als Ursache ihrer verschiedenen Regulierbarkeit jedoch auch eine unterschiedliche Erfahrung der Therapeuten mit diesen Pharmaka in Betracht. Wie schwierig es sein kann, die richtige Dosis zu finden, zeigt das Beispiel in Figur 5.

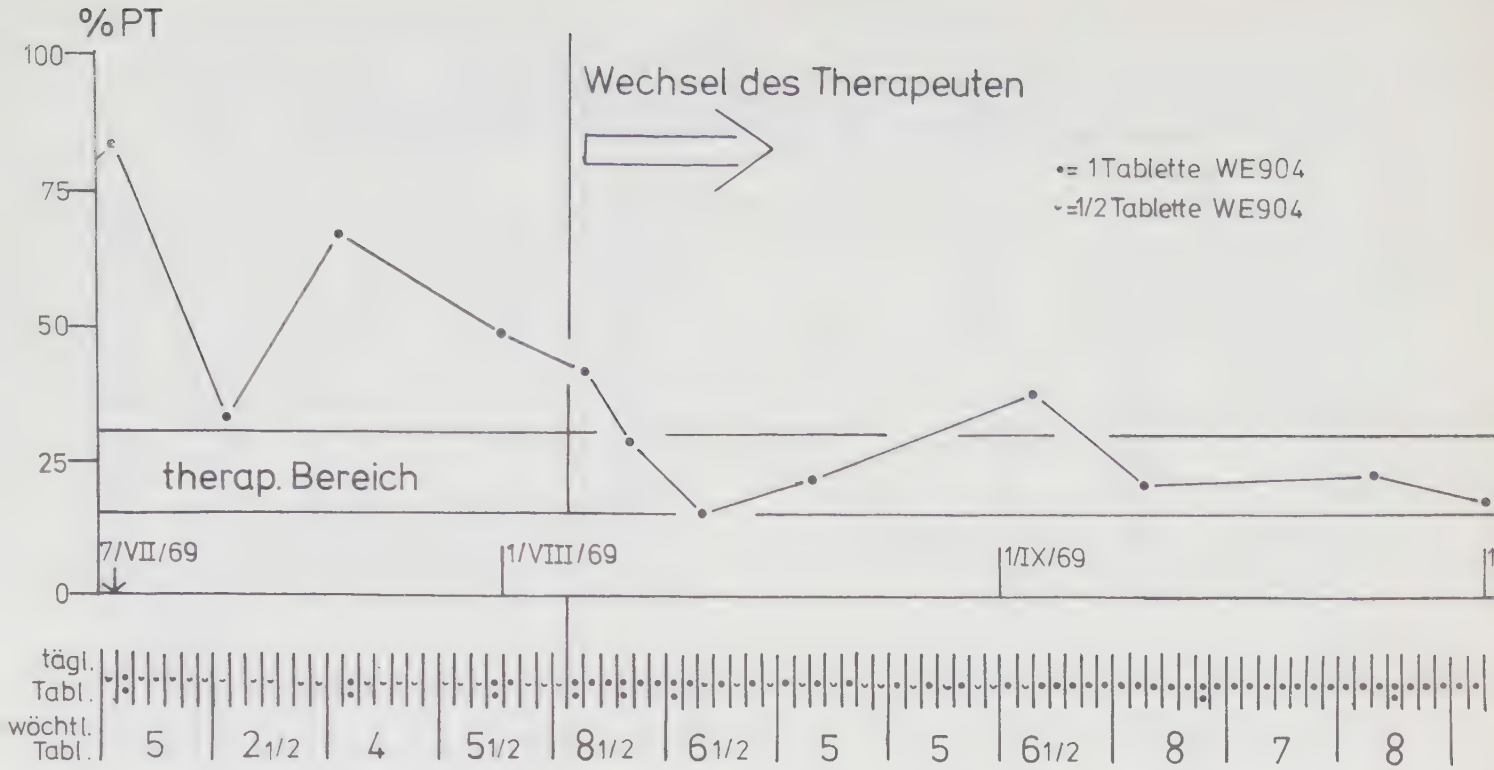


Fig. 5: Beispiel für die Abhängigkeit der Regulierbarkeit der Behandlung mit einem indirekten Antikoagulans (WE 904) von der Erfahrung des Therapeuten.

Patient	Phenprocoumon				WE 904					
	Anzahl aller Quick-Werte	Anzahl Quick-Werte im therap. Bereich	% Quick-Werte im therap. Bereich (I)	% im therap. Bereich quadriert	Anzahl aller Quick-Werte	Anzahl Quick-Werte im therap. Bereich	% Quick-Werte im therap. Bereich (II)	% im therap. Bereich quadriert	I-II = x	x^2
B.H.	8	8	100	10000	22	10	45	2025	+ 55	3025
B.K.	22	15	73	5329	18	13	72	5184	+ 1	1
Br.H	13	6	46	2116	14	11	78	6084	- 32	1024
D.A.	21	19	90	8100	11	10	91	8281	- 1	1
F.F.	13	11	85	7225	20	3	15	225	+ 70	4900
G.M.	8	8	100	10000	24	15	63	3969	+ 37	1369
Gr.K.	25	24	96	9216	23	13	57	3249	+ 39	1521
Hän.F.	27	20	74	5476	15	3	20	400	+ 54	2916
H.E.	17	15	88	7744	16	9	56	3136	+ 32	1024
.F.	26	20	81	6561	23	16	70	4900	+ 11	121
.E.	23	23	100	10000	21	12	57	3249	+ 43	1849
K.M.	13	13	100	10000	17	14	82	6724	+ 18	324

Tab. 18a: Werte zum individuellen Vergleich der Regulierbarkeit der Phenprocoumon- und WE 904-Behandlung bei 19 Patienten.

Patient	Phenprocoumon				WE 904					
	Anzahl aller Quick-Werte	Anzahl Quick-Werte im therap. Bereich	% Quick-Werte im therap. Bereich (I)	% im therap. Bereich quadriert	Anzahl aller Quick-Werte	Anzahl Quick-Werte im therap. Bereich	% Quick-Werte im therap. Bereich (II)	% im therap. Bereich quadriert	I-II = x	x^2
K.Th.	22	16	73	5329	14	10	71	5041	+ 2	4
L.A.	11	8	73	5329	9	6	67	4489	+ 6	36
Led.A.	16	14	88	7744	25	21	84	7056	+ 4	16
Pf.G.	18	13	72	5184	22	12	55	3025	+ 17	289
R.M.	16	14	88	7744	22	14	64	4096	+ 24	576
Sch.R.	21	13	62	3844	13	10	77	5929	- 15	225
Sp.M.	19	12	63	3969	20	14	70	4900	- 7	49
	S = 339	S = 272	$\bar{m}$ = 81,7 ± 3,5; s = ± 15,3	S = 131010	S = 349	S = 216	$\bar{m}$ = 62,8 ± 4,4; s = ± 19,6	S = 81962	S = 358 s = ± 26,4; $s_{\bar{x}}$ = ± 6	S = 19270 t = 3,14

b. Dosen und Wirkungsverlauf

Die Einleitung der Therapie mit indirekten Antikoagulantien ist im wesentlichen auf zwei Arten möglich:

1. mit einer hohen Einmaldosis (sog. Stoßdosis), bzw. mit zwei relativ hohen Dosen gestaffelt über 2 Tage;
2. mit relativ niedrigen Dosen (sog. Einschleichdosen).

Beide Methoden haben Vorzüge und Nachteile: Mit der einschleichenden Dosierung kommt man mit relativ niederen Gesamtdosen erst in einigen Tagen in den therapeutischen Bereich, während man mit der Stoßdosis innerhalb kurzer Zeit diesen Bereich erreicht, wobei mitunter allerdings eher die Gefahr einer zu starken Hypokoagulabilität besteht. Nach O'Reilly et al. (83, 84) ist das schnellere Einsetzen der therapeutischen Hypoprothrombinämie bei hohen Anfangsdosen lediglich dem schnellen Abfall der Faktor-VII-Aktivität zuzuschreiben, da die Titer der Faktoren II, IX und X bei Einschleichdosen in der Regel ebenso rasch wie bei hohen Anfangsdosen abfallen. Aus diesem Grund dürfte auch der schnelle Abfall der Thromboplastinwerte nach Stoßdosen, der in auffallender Parallelität zu dem der Faktor-VII-Aktivität stand (Fig. 4), in erster Linie auf einer Minderung des Titers dieses Faktors beruhen. Die 19 mit einer Initialdosis von 40 - 60 mg WE 904 anbehandelten Patienten normalen Ausgangs-Quick-Werten erreichten alle innerhalb von 36 Stunden den therapeutischen Bereich (+ 3 %) und keiner unterschritt ihn innerhalb der ersten Tage. Gegen die Gefahr einer gefährlichen Hypokoagulabilität unter solchen Stoßdosen spricht außerdem die von verschiedenen Autoren (26, 98) hervorgehobene Tatsache, daß unter Einfluß hoher Anfangsdosen auch bei konsekutiver Unterschreitung des therapeutischen Bereichs das Blutungsrisiko erfahrungsgemäß geringer ist als bei Unterschreitungen im späteren Verlauf der Behandlung.

Die Höhe der von uns verwendeten WE 904-Initialdosis von 40 - 60 mg ($\bar{m}$ 50 mg) deckt sich weitgehend mit den von einer Reihe von Untersuchern für Warfarin-Natrium empfohlenen Stoßdosen (5, 12, 24, 60, 72, 95, 112, 120). Diese Dosen liegen zwischen 40 bis 75 mg und mehr. Mit ihnen ließ sich nach diesen Autoren bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb 24 - 72 Stunden eine therapeutische Hypoprothrombinämie induzieren. Fremont und Jagendorf (24) empfehlen als optimale Stoßdosierung 1 mg Warfarin-Natrium/kg Körpergewicht. Eine derartige Dosierung nach dem Körpergewicht ist, wie von verschiedenen Untersuchern (4, 5, 72, 95) hervorgehoben wurde nicht erforderlich, da häufig keine, bzw. oft nur eine sehr grobe Korrelation zwischen Körpergewicht und den bei verschiedenen Patienten erforderlichen Anfangsdosen besteht. Dies trifft natürlich auch für eine fixe Anfangsdosis von z.B. 50 mg zu, wie aus dem Vergleich der Gewichte unserer Patienten und der Differenz der Ausgangs-Quick-Werte vom 36-Stunden-Wert hervorgeht (Tab. 6).

Die von mehreren Autoren (10, 28, 49, 98, 112) für Phenprocoumon empfohlene Anfangsdosis ist etwa die Hälfte der entsprechenden Warfarin-Natrium-Dose, worauf auch unsere Untersuchungen mit WE 904 hinweisen (Tab. 16). Mit einer Dosis von 20 - 30 mg Phenprocoumon konnten diese Autoren meist innerhalb von 36 - 72 Stunden eine ausreichende Hypoprothrombinämie induzieren. Bei verschiedenen Patienten fanden wir bestätigt, daß eine niedrigere Anfangsdosis optimale Quick-Werte im allgemeinen erst zu einem späteren Zeitpunkt induziert (10, 98).

In Tabelle 17 sind die Werte der Erhaltungsdosen aufgeführt, die bei guter Regulierbarkeit über mindestens einen Monat ermittelt wurden. Gegenübergestellt sind die Werte von Patienten, die sukzessiv im individuellen Vergleich die beiden Präparate erhielten. Im Durchschnitt benötigten die Patienten pro Tag 2,72 $\pm$ 0,26 mg Phenprocoumon und 6,58 $\pm$ 0,68 mg WE 904 (ca. 2,5 mal mehr als Phenprocoumon). Der 2 s-Normalbereich

Patient	Alter (Jahre) und Geschlecht	Körpergewicht (kg) und Körperoberfläche (m^2)	Phenprocoumon: durchschnittl. Tagesdosis (mg)	Phenprocoumon: Tagesdosis (mg) /Körpergewicht (kg)	Phenprocoumon: Tagesdosis (mg) /Körperoberfläche (m^2)	WE 904: durchschnittl. Tagesdosis (mg)	WE 904: Tagesdosis (mg) /Körpergewicht (kg)	WE 904: Tagesdosis (mg) /Körperoberfläche (m^2)
Sp.M.	66; ♂	75; 1,92	1,1	0,02	0,6	1,5	0,02	0,8
K.Th.	75; ♀	50; 1,51	1,2	0,02	0,8	1,8	0,04	1,2
R.M.	71; ♂	83; 1,86	1,5	0,02	0,8	5,5	0,07	3,0
D.Ph.	75; ♀	56; 1,60	1,8	0,01	1,1	3,3	0,06	2,0
Led.A.	65; ♀	59; 1,58	1,9	0,01	1,2	3,3	0,06	2,1
H.F.	66; ♂	68; 1,75	2,0	0,03	1,2	5,3	0,08	3,0
H.E.	59; ♂	58; 1,67	2,1	0,04	1,3	5,8	0,10	3,5
K.M.	71; ♂	76; 1,91	2,1	0,03	1,1	5,5	0,07	2,9
Gr.K.	64; ♂	62; 1,75	2,4	0,04	1,4	7,2	0,11	4,1
Br.H.	52; ♂	65; 1,72	3,0	0,05	1,7	9,3	0,14	5,4
Br.K.	72; ♂	100; 2,26	3,0	0,03	1,3	8,0	0,08	3,5
Hän.F.	68; ♂	83; 2,08	3,0	0,04	1,4	7,2	0,09	3,5
L.A.	62; ♂	75; 1,88	3,1	0,04	1,7	8,3	0,11	4,4

Tab. 19a: Werte zum individuellen Vergleich der durchschnittlichen Tagesdosen von Phenprocoumon und WE 904 bei 19 Patienten.

Patient	Alter (Jahre) und Geschlecht	Körpergewicht (kg) und Körperoberfläche (m^2)	Phenprocoumon: durchschnittl. Tagesdosis (mg)	Phenprocoumon: Tagesdosis (mg) /Körpergewicht (kg)	Phenprocoumon: Tagesdosis (mg) /Körperoberfläche (m^2)	WE 904: durchschnittl. Tagesdosis (mg)	WE 904: Tagesdosis (mg) /Körpergewicht (kg)	WE 904: Tagesdosis (mg) /Körperoberfläche (m^2)
G.M.	70; o	80; 194	3,5	0,04	1,8	6,5	0,08	3,4
K.E.	64; o	87; 2,02	4,0	0,05	2,0	9,0	0,10	4,5
Sch.R.	40; o	72; 1,92	4,0	0,06	2,1	10,5	0,15	5,5
Pf.G.	62; o	56; 1,63	4,2	0,08	2,6	8,7	0,15	5,3
B.H.	56; o	69; 1,80	5,0	0,07	2,8	11,7	0,17	6,5
F.F.	65; o	65; 1,75	6,6	0,10	3,8	17,7	0,27	10,1
	$\bar{m}$ = 65 Jahre		$\bar{m}$ = 2,72 ± 0,26; 2 s Normalbereich 2,72 ± 2 · 1,11	$\bar{m}$ = 0,036 mg/kg	$\bar{m}$ = 1,62 mg/m^2	$\bar{m}$ = 6,58 ± 0,68; 2 s Normalbereich 6,58 ± 2 · 2,87	$\bar{m}$ = 0,103 mg/kg	$\bar{m}$ = 3,93 mg/m^2

Tab. 19b: Werte zum individuellen Vergleich der durchschnittlichen Tagesdosen von Phenprocoumon und WE 904 bei 19 Patienten.

erstreckt sich bei Phenprocoumon von 0,50 - 4,94 mg ($2{,}72 \pm 2 \cdot 1{,}11$ mg), bei WE 904 von 0,84 - 12,32 mg ($6{,}58 \pm 2 \cdot 2{,}87$ mg).

Im Gesamtkollektiv fanden wir ähnliche Werte (Tab. 7): Zwischen dem durchschnittlichen Tablettenbedarf an Phenprocoumon (2,9 mg) und dem des WE 904 (6,5 mg) bestand die durchschnittliche Relation von 1 : 2,2. Die hier aufgeführten Werte decken sich mit einem Großteil der in der Literatur für Warfarin-Natrium und Phenprocoumon angegebenen Erhaltungsdosen/Tag: Für Phenprocoumon wird u.a. angegeben: $\bar{m}$ 2 mg (10), 1,4 - 6,5 mg ($\bar{m}$ 3,5 mg) (112), 1,5 - 12 mg ($\bar{m}$ 4 mg) (26), 1 - 6 mg ($\bar{m}$ 3 mg) (67), ca. 3 mg (49), 0,75 - 6 mg (28) und ca. 1 - 8 1/4 mg (123). Für Warfarin-Natrium u.a.: 1 - 14 mg ($\bar{m}$ 7 mg) (113), 2,5 - 5 mg (4, 126), 5 - 10 mg (120); 7 - 10 mg (42); 6,25 - 12,5 mg ($\bar{m}$ 6 mg) (73), 5 - 15 mg ($\bar{m}$ 7 mg) (67); 10 - 15 mg ($\bar{m}$ 12,5 mg) (13); 5 - 15 mg ($\bar{m}$ 10 mg) (24). 4 - 19 mg ($\bar{m}$ 10 mg) (95) und 2 - 25 mg (28).

Zwischen Körpergewicht, bzw. Körperoberfläche der Patienten und ihrem täglichen Tablettenbedarf an WE 904 oder Phenprocoumon bestand keine Korrelation, die erlauben würde nach diesen Parametern zu dosieren (Tab. 19). Ähnliche Angaben finden sich in der Literatur: Koller (49) weist im Fall Phenprocoumon darauf hin, daß weder Alter, Geschlecht, Grundleiden, noch das Körpergewicht Rückschlüsse auf die benötigte Erhaltungsdosis zulassen; Aravanis (4) stellt fest, daß zwischen Körpergewicht der Patienten und den Erhaltungsdosen von Warfarin-Natrium keine Korrelation besteht.

Einer der von uns untersuchten Patienten benötigte eine mittlere Erhaltungsdosis, die erheblich von der für die Patienten ermittelte durchschnittliche Erhaltungsdosis abwich. Dieser 75jährige Patient benötigte pro Tag fast die dreifache Menge (17,7 mg) der mittleren WE 904-Dosis und mehr als das Doppelte (6,6 mg) der mittleren Phenprocoumon-Dosis. Diese hohe Dosis konnte weder durch Krankheit, z.B. Herzinsuffizienz im Rekom-

pensationsstadium oder Diarrhoe, noch durch Interaktion von anderen Pharmaka erklärt werden. Beide Erhaltungsdosen müssen trotz der starken Abweichung vom Mittelwert der beiden Präparate noch als normale Grenzfälle beurteilt werden, wenn man sie mit den oben angegebenen Grenzwerten aus der Literatur in Beziehung setzt. Eine echte Warfarin-Natrium-Resistenz z.B. muß dementsprechend nach den Ausführungen von O'Reilly (83) weit von den in der Literatur angegebenen Erhaltungsdosen abweichen. Dieser Autor und seine Mitarbeiter beschreiben 1964 als erste eine dominant erbliche Resistenz gegen Warfarin-Natrium (82), die dieser Forderung gerecht wird. Der von ihnen untersuchte Patient benötigte eine tägliche Erhaltungsdosis von 145 mg Warfarin-Natrium, mit der er ca. 9 Monate ohne wesentliche Komplikationen im therapeutischen Bereich gehalten werden konnte. Diese Dosis erstaunt um so mehr, wenn man bedenkt, daß bei einem Giftmord 60 - 90 mg Warfarin täglich nach 15 Tagen tödlich wirkten (96). O'Reilly fordert des weiteren zur Begründung einer echten Resistenz gegen ein indirektes Antikoagulans einen Vergleich zwischen oraler und intravenöser Gabe des Pharmakons, wobei gleichzeitig Bestimmungen der Pharmakon-Konzentration im Blut, Urin und Stuhl durchgeführt werden müssen (83). Bei entsprechenden Untersuchungen könnte u.U. auch bei den oben erwähnten Patienten eine Abnormalität des Stoffwechsels der beiden Wirkstoffe oder ein abnormes Verhalten des Patienten im bezug auf Vit K_1 festgestellt werden.

c. Abklingquote

Der Begriff Abklingquote ist uns aus der Behandlung mit Herzglykosiden geläufig, in deren Rahmen er definiert wird als der "in Prozent ausgedrückte Anteil einer im Körper wirksamen Glykosid-Menge, die innerhalb eines Tages unwirksam wird" (133). Im angelsächsischen Schrifttum hat sich ein entsprechender Begriff weniger durchgesetzt, nicht zuletzt deshalb, weil er nur

Anhaltswerte für individuell stark schwankende, erforderliche Dosen von Herzglykosiden bietet und die Gefahr des Schematismus beim Dosieren vergrößern kann. Ähnlich problematisch ist die Bedeutung der Abklingquote in der Antikoagulantientherapie, in deren Rahmen wir unter diesem Begriff den Quotienten aus durchschnittlicher Erhaltungsdosis und ausreichender Anfangsdosis multipliziert mit 100 verstehen. Die Problematik wird z.B. durch die Untersuchung von Simson (123) erhellt, der über 5 Jahre 45 Patienten mit Phenprocoumon behandelt hat und feststellte, daß die Erhaltungsdosen im Gegensatz zu seinen Erfahrungen mit Dicumarol in keiner Beziehung zum Effekt der Initialdosen stehen. Priest (98), der die Wirkung des Phenprocoumon im Quick-Test bei verschiedenen Stoßdosen untersucht hat, kommt zu dem Ergebnis, daß bei höheren Dosierungen zwar eher Unterschreitungen des therapeutischen Bereichs vorkommen, zwischen der Gabe von 30 - 36 mg und 51 mg Phenprocoumon jedoch im Hinblick auf den Eintrittszeitpunkt der therapeutischen Hypoprothrombinämie kein Unterschied besteht. O'Reilly hingegen fordert weitere Untersuchungen zu der Frage der Relation der Anfangsdosis zur Erhaltungsdosis, die ja nach unserer Definition der Abklingquote postuliert werden muß. Er äußerte 1965 beim Basler Symposion über Thrombose und Embolie (83) : "It has been said that no significant relationship exists between the induction dose of these anticoagulant drugs and the dose required for daily maintenance. Well controlled studies are lacking, however, and no attempt has been made to correlate the maximum degree of hypoprothrombinemia induced by a single standard test dose of a drug with the dose required to maintain a given level of anticoagulation in a group of normal subjects."
Uns scheint trotz der aufgeführten Bedenken die Angabe einer Abklingquote für WE 904 und Phenprocoumon in gewissen Grenzen akzeptierbar. So haben sehr viele Untersucher der beiden Präparate die Konstanz der Erhaltungsdosen beim einzelnen Patienten hervorgehoben. Kennt man zudem die für eine optimale Hypopro-

thrombinämie ausreichende Stoßdosis, kann man in etwa abschätzen, nach welcher Zeit der Patient nach Absetzen des Präparats wieder normale Thromboplastinwerte erreicht. Auch für den Vergleich von Patientenkollektiven, die beide Pharmaka erhalten haben, kann dieser Parameter von Bedeutung sein. Nach den Mittelwerten der Abklingquoten beider Präparate (Tab. 9 und Tab. 13) kann man entsprechend dieser Überlegungen theoretisch fordern, daß WE 904 (mittlere Abklingquote rd. 14 %) ca. 1,7 mal so schnell wie Phenprocoumon (mittlere Abklingquote rd. 8,6 %) unwirksam werden muß. Die geringe Zahl unserer Probanden im Auslaßversuch erlaubt natürlich keine Bestätigung dieser Feststellung. Die angegebenen Zeiten für die Rückkehr zu den anfänglichen Quick-Werten (Tab. 16) passen jedoch zu dieser Relation der beiden Präparate. Die Angabe einer Abklingquote erübrigt natürlich nicht in jedem Einzelfall sorgfältig nach den Quick-Kontrollen zu dosieren, da der Antikoagulantien-Bedarf noch weit mehr als der Herzglykosid-Bedarf, der u.a. durch Änderung der Kalzium- oder Kaliumkonzentration im Plasma veränderlich sein kann, durch eine Vielzahl von Störgrößen wie synergistische und antagonistische Pharmaka, Einflüsse der Ernährungsweise oder bestimmter Erkrankungen variieren kann (3, 70, 122).

d. Komplikationen

Leichte Blutungen traten unter Phenprocoumon bei 3 von 23 Patienten (13 %) (Tab. 15), unter WE 904 bei 7 von 30 Patienten (23 %) (Tab. 11) auf. Dies ist nur ein scheinbarer Unterschied. Vergleicht man nämlich die Blutungsinzidenzen pro Patientenjahr, bzw. pro 100 Patientenjahren, so ergeben sich ähnliche Werte für beide Präparate: 0,54 leichte Blutungen pro Patientenjahr (54 in hundert Patientenjahren) für Phenprocoumon und 0,59 leichte Blutungen pro Patientenjahr (59 in hundert Patientenjahren) für WE 904.

Diese Zahlen sind mit Angaben der Literatur über die Frequenz leichter Blutungszwischenfälle unter Langzeitbehandlung mit indirekten Antikoagulantien vergleichbar: Deutsch und Fischer (15) beobachteten in rd. 130 Behandlungsjahren 20 Blutungen (15 Blutungen in 100 Patientenjahren), davon waren 3 gefährlich (2 Magenblutungen, eine retroplazentare Blutung). Goossens (32) berichtet über leichte Blutungen bei 26 von 115 Patienten (23 %), die prophylaktisch über Jahre wegen arterieller Durchblutungsstörungen mit Phenprocoumon behandelt wurden. Nach Hartert und Lasch (36) lagen bei 15,4 % von 337 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten leichte Blutungen vor. Zu 33 leichten Blutungszwischenfällen kam es nach dem Erfahrungsbericht von Scharpff (114) in 104 Patientenjahren (32 Blutungen in 100 Patientenjahren). Schultz (117) berichtet über 7 leichte Blutungen in rd. 32 Behandlungsjahren (ca. 22 Blutungen in 100 Patientenjahren) und Owren (93) beobachtete bei Anwendung von Quick-Kontrollen sogar 140 Blutungen in 100 Patientenjahren. Unter Verwendung des Thrombotests konnte der letzterwähnte Autor nur mehr 0,7 Blutungen in 100 Patientenjahren verzeichnen. Eine gewisse Diskrepanz, die zwischen einigen der hier erwähnten Angaben und unseren Werten besteht, dürfte ihre Erklärung in verschiedenen Umständen finden, auf die besonders Renk und Stoll (109) hingewiesen haben: 1. Das Ausmaß und die Bedeutung einer Blutung wird oft unterschiedlich bewertet. 2. Vermehrte Schwankungen der Gerinnungsaktivität innerhalb und außerhalb des therapeutischen Bereichs, die oft unvermeidlich sind, können zu einer erhöhten Blutungsinzidenz führen. 3. Die zur Therapiekontrolle gebräuchlichen Modifikationen des Quick-Tests und allfällige Unregelmäßigkeiten in deren Handhabung können zu einer falschen Einschätzung des Blutungsrisikos führen. 4. Die Gefährdung eines Patienten kann je nach Alter, Geschlecht und Prognose verschieden sein und hängt auch von mitunter undiagnostizierten Begleitkrankheiten ab. 5. Schließlich dürften auch subjektive Momente in der Beurteilung eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen, wie dies aus einer Doppel-

blinduntersuchung von Seaman et al. (118) hervorgeht. Hierbei wurde eine beträchtlich höhere Zahl hämorrhagischer Zwischenfälle in einer mit Placebo behandelten Patientengruppe registriert, als in einer unbehandelten Kontrollgruppe.
Besonderes Interesse verdient bei einem Vergleich der Blutungshäufigkeit unter Phenprocoumon und WE 904 die Arbeit von Mosley et al. (69), da diese Autoren impliziteebenfalls zu dem Schluß kommen, daß im Hinblick auf leichte Blutungskomplikationen zwischen der Behandlung mit Phenprocoumon und Warfarin-Natrium kein wesentlicher Unterschied besteht. Diese Autoren haben über ein Jahr 978 Patienten beobachtet, die mit Phenprocoumon (42 % der Patienten), Warfarin-Natrium (30 %), Phenindione (16 %) und Bishydroxycumarin (12 %) behandelt wurden.
Insgesamt kam es bei 218 Patienten (22,2 %) zu leichten Blutungszwischenfällen. Zwischen den vier verschiedenen gerinnungshemmenden Medikamenten - also auch zwischen Phenprocoumon und Warfarin-Natrium - konnten diese Untersucher keinen Unterschied bezüglich der Häufigkeit hämorrhagischer Komplikationen feststellen.
Im Laufe der WE 904- und Phenprocoumon-Behandlung traten relativ häufig bei Quick-Werten unterhalb des therapeutischen Niveaus keine Blutungen auf, während relativ häufig - sogar bei Patienten, die bei Quick-Werten unterhalb der 15 % Grenze keine Blutungen aufwiesen - leichte Blutungszwischenfälle bei Thromboplastinwerten im therapeutischen Bereich auftraten (Tab. 11 und Tab. 15). Verschiedene Untersucher führen dieses Phänomen auf die Tatsache zurück, daß die Cumarine sowohl das "extrinsic" - wie das "intrinsic system" der Blutgerinnung beeinflussen, der Quick-Test jedoch nur Änderungen des "extrinsic system" erfaßt (92, 97). Diese Autoren postulieren, daß bei optimalen Thromboplastinwerten auftretende Blutungen das Resultat einer exzessiven Faktor-IX-Erniedrigung sein könnte, die ohne eine entsprechende Verlängerung der Quick-Zeit erfolgt, da dieser dem "intrinsic system" zugehörige Faktor im Quick-Test nicht erfaßt wird. Rabiner (108) konnte dagegen mit gerinnungs-

physiologischen Untersuchungen feststellen, daß das Auftreten von Blutungen während der Antikoagulantienbehandlung nicht an auffällige Änderungen im "intrinsic system" gebunden war, sondern in der Regel in direkter Relation zu einer Erniedrigung der Prothrombin-Aktivität unter 10 % (gemessen nach der Methode von Ware und Stragnell) stand. Als Konsequenz dieser Ergebnisse fordert Rabiner statt der üblichen Verlängerung der Thromboplastinzeit (gemessen mit Simplastin) auf das 2 bis 2 1/2 fache (ca. 22 - 30 Sekunden) des Normalwerts (11 - 12 Sekunden), in deren Bereich meist Prothrombinaktivitäten von weniger als 10 % gemessen werden, eine Verlängerung auf das 1 1/2 - 2 fache (18 - 20 Sekunden) des Normalwerts. Auch mit anderen Thromboplastinpräparaten gemessene Thromboplastinzeiten dürften über dem für eine optimale Thromboembolieprophylaxe empfohlenen Quick-Wert von 15 - 30 % und weniger liegen. Rabiner (108) schlägt vor, die neu zu etablierende optimale Thromboplastinzeit nach dem Prothrombinaktivitätstest von Ware und Stragnell auszurichten, dessen therapeutisches Niveau er auf 15 - 30 % des Normalwerts ansetzt. Es bleibt somit offen, ob die Blutungsinzidenz von WE 904, Phenprocoumon und anderen indirekten Antikoagulantien bei Befolgung dieser Empfehlung weiter zu senken ist oder ob die damit eventuell verbundene erhöhte Gefahr thromboembolischer Komplikationen eine weitere Verringerung der im Durchschnitt auftretenden leichten Blutungen verbietet. Außerdem spielen beim Zustandekommen von Blutungen neben anderen Faktoren vor allem die Gefäßwirkung der Antikoagulantien eine große Rolle, auf die in den letzten Jahren besonders Marx (64), Gross und Schrank (34) wieder hingewiesen haben. Wie diese nachteilige Wirkung ausgeschaltet werden könnte, ist noch ungeklärt.

Zusammenfassung

I. Die Wirkung der oralen Antikoagulantien kristallines Warfarin-Natrium und Phenprocoumon wurde in 13 Versuchsserien mit 7 gesunden Versuchspersonen und in 5Z mit 13 Patienten in einem Behandlungszeitraum von 16 Monaten (36 Patientenjahre) [illegible] untersucht.

II. Folgende Gerinnungsteste wurden angewandt:
1. Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick-Test)
2. Bestimmung der Faktor VII-Aktivität
3. [illegible]

Außerdem Untersuchungen zur Aufdeckung von Mutationsfaktoren und zur [illegible] Prüfung der Kapillarresistenz.

III. Die Untersuchungen haben zu folgenden Ergebnissen geführt.
Versuche mit gesunden Versuchspersonen:
1. Der sogenannte therapeutische Bereich (15 - 30 % der Prothrombinaktivität) wird unter beiden Präparaten nach einmaliger Gabe und ausreichender Dosierung nach ca. 36 Stunden erreicht.
2. Bei Phenprocoumon hält die Prothrombinaktivität etwa doppelt so lange wie bei Warfarin in diesem Bereich.
3. Der Ausgangswert der Thromboplastinzeit wird bei Warfarin nach ca. 7 Tagen, bei Phenprocoumon nach ca. 14 Tagen wieder erreicht, d.h. die Gesamtwirkungsdauer von Phenprocoumon ist etwa doppelt so lang wie von Warfarin.

Die Bestimmungen der Faktor VII-Aktivität und der partiellen Thromboplastinzeit führen mutatis mutandis zu ähnlichen Ergebnissen. Nach Abklingen der Warfarinwirkung ist im Quick-Test eine Gegenregulation nachweisbar.

Versuche mit Patienten:

1. Die durchschnittliche Erhaltungsdosis (in mg) von Warfarin (6,5 mg) ist etwa doppelt so groß wie von Phenprocoumon (2,9 mg).
2. Die mittlere Abklingquote von Warfarin beträgt 14 % / die, von Phenprocoumon 8,6 % /die.
3. Die Regulierbarkeit (sog. Steuerbarkeit) von Phenprocoumon ist statistisch signifikant besser als von Warfarin ($P < 0,01$).
4. Leichte Blutungen traten bei beiden Präparaten etwa gleich häufig auf (0,59 leichte Blutungen / Patientenjahr unter Warfarin und 0,54 unter Phenprocoumon).
5. Die Verträglichkeit beider Präparate war bis auf das Auftreten einer Allergie bei einer Patientin gut.

IV. In der Diskussion wird auf Grund der Ergebnisse zu folgenden Problemen im einzelnen Stellung genommen:

Regulierbarkeit und Abklingquote der verwendeten Antikoagulantien; Cumarinresistenz; Blutungsinzidenz und ihr Zusammenhang mit der Thromboplastinzeit.

Literaturverzeichnis

1. Adams J.W., Pass B.J.: Extensive Dermatitis due to Warfarin Sodium (Coumadin). Circulation 12, 947, 1960

2. Anderson G.F.: The Distribution of Warfarin (Coumadin) in the Rat. Thromb. Diath. haemorrh. 18, 754, 1967

3. Anticoagulants: interreaction with other drugs. Medical letter on Drugs and Therapeutics 9, 97, 1967

4. Aravanis Ch., Evangelou I., Michaelides G.: Clinical Experience with the Anticoagulant Panwarfin (Warfarin Sodium). Angiology 14, 325, 1963

5. Baer S., Varrow W.M., Kravik C., Markson V.: Clinical experiences with Warfarin (Coumadin) Sodium as an anticoagulant. J. amer. med. Ass. 167, 704, 1958

6. Behringwerke A.G.: (persönl. Mitt. 1970)

7. Boyles P.W.: in Nichol E.S.: Anticoagulant Therapy in Ischemic Heart Disease. Grune & Stratton, New York 1965, p. 449

8. Bourgain R., Todd M., Herzig L., Wright J.: Marcumar 3-(1 phenyl-propyl) 4-hydroxycoumarin. A new anticoagulant. Circulation 10, 680, 1954

9. Bourgain R., Todd M., Symons C., Herzig L., Wright J.: A comparative study of Marcumar, Tromexan and Dicumarol. Schweiz. med. Wschr. 29, 820, 1954

10. Brambel Ch.E., Serra G.L.: Oral Anticoagulant Therapy and its Control: Marcumar (Phenprocoumon), a new highly active Anticoagulant and Konakion (Phytomenandione), as an Effective Regulator. Thromb. Diath. haemorrh. 3, 271, 1959

11. Campbell H.A., Link K.P.: Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. J. biol. Chem. 138, 21, 1941

12. Clatanoff D.V., Triggs P.O., Meyer O.O.: Clinical Experience with Coumarin Anticoagulant Warfarin and Warfarin sodium. Arch. intern. Med. 94, 213, 1954

13. Clatanoff D.V., Meyer O.O.: Further Observations on Use of Warfarin Sodium in Anticoagulant Therapy. Arch. intern. Med. 97, 753, 1956

14. Deutsch E.: Beitrag zur intravenösen Anwendung von Marcoumar. Wien. Klin. Wschr. 68, 553, 1956

15. Deutsch E., Fischer M.: Bericht über das erste Jahr der Tätigkeit des Wiener Thrombosedienst. In: Zuckschwerdt L., Thies H.R.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, pp. 81-88

16. Deutsche Hoffmann - La Roche AG: Marcumar Sammelreferat A Parenterale Einleitung der Antikoagulantien-Prophylaxe von Thrombose und Embolie mit einem Cumarinderivat (ohne Jahresangabe)

17. Deutsche Hoffmann - La Roche AG: Methoden zur Durchführung von Gerinnungsbestimmungen 1968

18. Deutsche Hoffmann - La Roche AG: (persönl. Mitt. 1970)

19. DIN-Blatt 19226: Regelungstechnik, Benennungen, Begriffe. Benth-Vertrieb G.m.b.H., Berlin W 15, Januar 1954

20. Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen 6. Aufl., J.R. Geigy Basel, 1960, pp. 32 - 35

21. Eble J.N.: A comparison of the isomers of warfarin. Biochem. Pharmacol. 15, 1003, 1966

22. Ensor R., Peters H.: Experience with the anticoagulant Marcumar. Ann. intern. Med. 47, 731, 1957

23. Freeman D.J., Meyer O.O.: Rectal Administration of Warfarin (Coumadin) Sodium. Sodium (3(2-acetonyl-benzyl)-4-hydroxycoumarin)) Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 92, 52, 1956

24. Fremont R.E., Jagendorf B.: Clinical observations on Use of Warfarin (Coumadin) Sodium, New Anticoagulant. J. amer. med. Ass. 165, 1381, 1957

25. Goding L.A., West B.D.: Synthesis and Relative Urinary Excretion Rates of the Enantiomers of Warfarin-4-^{14}C and Phenprocoumon 2-$^{14}C^{1}$. J. Med. Chem. 12, 517, 1969

26. Gold H., Lilley G.: New anticoagulant for oral use 3-(1 phenylpropyl) 4-hydroxycoumarin (Liquamar). J. amer. med. Ass. 170, 1303, 1959

27. Gollup S., Ulin A.W., Likofg W.: The Complex Pattern of Response to Coumarin Drug Therapy in Humans. Fed. Proc. 19, 55, 1960

28. Goodman L.S., Gilman A.: The Pharmacological Basis of Therapeuties, 3. Edit., The Macmillan Company, New York 1965

29. Goossens N., Gastpar H.: Antikoagulantienfibel, J.F. Lehmann Verlag München 1957

30. Goossens N.: Antikoagulantientherapie, Ther. Gegenw. 11, 3, 1963

31. Goossens N.: Thrombose-Dienst. Ergebn. Labor.-Med. 2, 30, 1965

32. Goossens N.: Antikoagulantien-Langzeitbehandlung der arteriellen Durchblutungsstörungen; in Zuckschwerdt L., Thies H.R.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, pp. 53-59

33. Goossens N.: Kurzbericht über Langzeitbehandlung bei arteriellen Durchblutungsstörungen der Medizinischen Universitäts-Poliklinik München; in Zuckschwerdt L., Thies H.R.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, pp. 93-96

34. Gross R., Schrank W.: Kapillarschädigung und Prothrombinkomplex unter Cumarinen. Med. Welt, Stg. 28, 1543, 1965

35. Gross R.: Für und wider die Antikoagulantien - für und wider die Thrombolyse. Internist, Berl. 10, 1, 1969

36. Herfert H., Lasch K.O.: Erfahrungsbericht über die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien in der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg; in Zuckschwerdt L., Thies H.R.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, pp. 101-102

37. Henning N.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik, 3. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München 1966, p. 234

38. Hertel G.: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien der kassenärztlichen Allgemeinpraxis; in Zuckschwerdt L., Thies H.R.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, pp. 159-164

39. Hess H., Goossens N.: Prophylaxe akuter Ischämie-Syndrome durch Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien. Verh. dtsch. Ges. Kreisl-Forsch. 31. Tagung, Dr. Dietrich Steinkopfh Verlag, Darmstadt 1965, pp. 364-368

40. Hess H.: Behandlung der chronischen Extremitätenarterienverschlüsse. Dtsch. med. Wschr. 24, 3, 1969

41. Hiskey C.S., Melnitchenko V.: Einschlußkomplex von Warfarin-Natrium (dtsch. Übers.) J. Pharm. Sci. 54, 1298, 1965

42. Hollman A.: The Choice of an Anticoagulant Drug. Prescribers' Journal August 1966, pp. 41-45

43. Holmes R.W., Love C.J.: Suicide Attempt with Warfarin, A Bishydroxycoumarin - like Rodenticide. J. amer. med. Ass. 148, 935, 1952

44. Johnson S.A., Caldwell J., Priest E.M.: Effect of oral Anticoagulant (Marcumar) on Prothrombin and Related Components in Blood Coagulation. Circulat. Res. 5, 252, 1957

45. Kali-Chemie A.G.: (persönl. Mitt. 1970)

46. Kazmier F.J., Spittell J.A.Jr., Thompson J.J.Jr., Owen CA Jr.: Effect of Oral Anticoagulation on Factors VII, IX, X & II. Arch. intern. Med. 115, 667, 1965

47. Kerrin H.F., Pindot J., Wilhelm S.K.: Clinical Experience with the Anticoagulant Coumadin (Warfarin) Sodium. Angiology 8, 302, 1957

48. Koller F., Loeliger A., Duckert F.: Experiments on a new Clotting Factor (Factor VII). Acta haemat. 6, 1, 1951

49. Koller F., Jakob H.: Über ein hochaktives Antikoagulans mit protrahierter Wirkung (Marcoumar). Schweiz. med. Wschr. 83, 476, 1953

50. Koller F.: Klinische Beurteilung der Anticoagulantien. Internist 10, 8, 1969

51. Langdell R.D., Wagner R.H., Brinkhous K.M.: Effect of Antihemophilic Factor on One-Stage Clotting Tests. J. lab. clin. Med. 41, 637, 1953

52. Lewis R.J., Spivack M., Spaet Th.H.: Warfarin Resistance. Amer. J. Med. 42, 620, 1967

53. Link K.P.: The Discovery of Dicumarol and its Sequels. Circulation 19, 97, 1959

54. Link K.P.: (commun. pers. 1965) cit. O'Reilly R.A., Aggeler P.M.: The Pharmacological Basis of Oral Anticoagulant Therapy; in Koller F., Duckert F., Streuli F.: Pathogenesis and Treatment of Thromboembolic Diseases. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, p. 240

55. Loeliger E.A., van der Esch B., Mattern M.J., den Brabander A.S.A.: Behaviour of Factors II, VII, IX and X during Long-Term Treatment with Coumarin. Thromb. Diath. haemorrh. 9, 74, 1963

56. Loeliger E.A., Hensen A., Kroes A., Van-Dijk L.M., Fekkes N., De Jong H., Hemker H.C.: A double-blind trial of long

term anticoagulant treatment after myocardial infarction. Acta med. scand. 182, 549, 1967

57. Lund F., Tillgren C.: Anticoagulant Therapy in Occlusive Peripheral Arterial. Disease and Its Evaluation; in Koller F., Duckert F., Streuli F. Pathogenesis and Treatment of Thromboembolic Diseases. F.K. Schattauer, Stuttgart, 1965 pp. 383-403

58. Mammen E.F.: Grundlagen der Antikoagulantien-Behandlung. Internist 10, 3, 1969

59. Martini P., Oberhoffer G., Welte E.: Methodenlehre der therapeutischen klinischen Forschung. 4. Aufl., Springer, Berlin 1968

60. Markson U.J.: Long-Term Anticoagulant Therapy as an Office Procedure. Angiology 15, 51, 1964

61. Marx R., Bayerle H.: Über die Bestimmung der Prothrombinzeit in kleinen Mengen Kapillarblut. Hoppe-Seylers. Z. Physiol. Chem. 283, 243, 1948

62. Marx R.: Zur Therapie der peripheren Durchblutungsstörung mit Antikoagulantien und Thrombolytika. Internist 6, 235, 1965

63. Marx R.: Wirkung und Nebenwirkungen bei langzeitiger Anwendung von Cumarin- und Indandionderivaten; in Zuckschwerdt L., Thies H.R.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, pp. 11-20

64. Marx R.: Muß für den Quick-Test der Patient nüchtern sein? Med. Klin. 65, 1230, 1970

65. Marx R., Thies H.A.: Thrombose und Embolie. Schattauer Verlag, Stuttgart 1970

66. Mattii R., Ambrus J.L., Sokal J.E., Mink J.: Production of Members of the Blood Coagulation and Fibrinolytic Systems by the Isolated Perfused Liver. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 116, 69, 1964

67. Meyer H.F., Jawetz E., Goldfien A.: Review of Medical Pharmacology 1. Edit. Blackwell, Oxford and Edinburgh 1968

68. Miale J.B.: Routine Evaluation of Bleeding Tendency in Surgical Patients. J. amer. med. Ass. 185, 752, 1963

69. Mosley D.H., Schatz A.J., Breueman G.M., Keyes J.W.: Long-Term Anticoagulant Therapy. J. amer. med. Ass. 186, 128, 1963

70. Naegeli Th., Matis P., Gross R., Runge H., Sachs H.W.: Die thromboembolischen Erkrankungen. 2. Aufl. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1960

71. Nagashima R., O'Reilly R.A., Levy G.: Kinetics of pharmacologic effects in man: The anticoagulant action of warfarin. Clin. Pharmacol. Ther. 10, 22, 1969

72. Nicholson J.H., Leavitt T.Jr.: Coumadin (Warfarin) Sodium: New Anticoagulant. New Engl. J. Med. 255, 491, 1956

73. Nicholson J.H.: Clinical experience with anticoagulants: a comparison of coumadin (Warfarin) sodium and dicoumarol (bishydroxycoumarin). Angiology 8, 456, 1957

74. Nievel J.G., Goldberg L.: Effect of Coumarin and other Compounds on Ribosomal Protein Synthesis in the Rat Liver. Nature, Lond. 219, 858, 1968

75. Nikkilä E., Vuopio P., Pyöräläk, Myllylä G.: cit. Pyörälä K.: Determinants of the clotting factor response to warfarin in the rat. Ann. Med. exp. Fenn. 43, Supp. 3, 1965

76. Norén J., Quick A.J.: Effect of warfarin, ethyl-biscoumacetate and phenindione on the factors of the prothrombin complex. J. lab. clin. Med. 61, 302, 1963

77. Nye S.W., Graham J.B., Brinkhous K.M.: The Partial Thromboplastin Time as a Screening Test for the Detection of latent Bleeders. Amer. J. med. Sci. 243, 279, 1962

78. Olson J.P., Miller L.L., Troup St.B.: Synthesis of Clotting Factors by the Isolated Perfused Rat Liver. J. clin. Invest. 45, 690, 1966

79. O'Reilly R.A., Aggeler P.M., Hoay M.S., Leong L.: The assay of Warfarin and its biological application. (Abstract) Blood 18, 787, 1961

80. O'Reilly R.A., Aggeler P.M., Hoay M.S., Leong L.: Studies on the coumarin anticoagulant drugs: the assay of warfarin and its biologic application. Thromb. Diath. haemorrh. 8, 82, 1962

81. O'Reilly R.A., Aggeler P.M., Leong L.: Studies on the Coumarin Anticoagulant Drugs: The Pharmaco-dynamics of Warfarin in Man. J. clin. Invest. 42, 1542, 1963

82. O'Reilly R.A., Aggeler P.M., Hoay M.S., Leong L., Kropatkin M.: Hereditary transmission of exceptional resistance to coumarin anticoagulant drugs. The first reported Kindred. New Engl. J. Med. 271, 809, 1964

83. O'Reilly R.A., Aggeler P.M. in Koller F., Duckert F., Streuli F.: Pathogenesis and Treatment of Thromboembolic Diseases. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, pp. 227-256 und 277-284

84. O'Reilly R.A., Aggeler P.M., Kowitz P.E., Kropatkin M., Leong L.: Initiation of oral Anticoagulation by a new Low-Dose Method. Circulation, 31 & 32 Suppl. 2, 166, 1965

85. O'Reilly R.A., Aggeler P.M.: Coumarin anticoagulant drugs: Hereditary resistance in man. Fed. Proc. 24, 1266, 1965

86. O'Reilly R.A., Aggeler P.M., Kowitz P.E., Kropatkin M., Leong L.: New approaches to the initiation of long-term anticoagulant therapy. Clin. Res. 13, 94, 1965

87. O'Reilly R.A., Nelson E., Levy G.: Physico-chemical and Physiologic Factors Affecting the Absorption of Warfarin in Man. J. pharm. Sci. 55, 435, 1966

88. O'Reilly R.A.: Mechanism for pharmacodynamics of warfarin in man (Abstract) Clin. Res. 16, 311, 1968

89. O'Reilly R.A.: Interaction of the anticoagulant drug warfarin and its metabolites with human plasma albumin. J. clin. Invest. 48, 193, 1968

90. O'Reilly R.A., Aggeler P.M.: Studies on coumarin anticoagulant drugs. Initiation of warfarin therapy without a loading dose. Circulation 38, 169, 1968

91. O'Reilly R.A., Ohms J.I., Motley Ch.H.: Studies on Coumarin Anticoagulant Drugs: Heat of Interaction of Sodium Warfarin and Human Plasma Albumin by Heathurst Microcalorimetry. J. biol. Chem. 244, 1303, 1969

92. Owren P.A.: Thrombotest. A New Method for Controlling Anticoagulant Therapy. Lancet 2, 754, 1959

93. Owren P.A.: Report on long term therapy with Anticoagulants; in Zuckschwerdt L., Thies H.R.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. K.F. Schattauer, Stuttgart 1965, pp. 131-132

94. Perlick E.: Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig 1960, pp. 124-127

95. Pollock B.E.: Clinical Experience with Warfarin (Coumadin) Sodium: A New Anticoagulant. J. amer. med. Ass. 159, 1094, 1955

96. Pribilla O.: Mord durch Warfarin. Arch. Toxikol. 21, 235, 1966

97. Poller L.: Methods for the Laboratory Control of Short Term Anticoagulant Therapy. Acta haemat. 28, 168, 1962

98. Priest E., Pauli H.: Phenprocoumon (Marcumar). 1. An agent for short-term anticoagulant therapy. Amer. J. Cardiol. 2, 61, 1958

99. Prior J.: Anticoagulant studies with "Marcoumar", a new coumarin derivative. Brit. med. J. 2, 944, 1955

100. Proctor R.R., Rapaport S.J.: The Partial Thromboplastin Time with Kaolin. Amer. J. clin. Path. 36, 212, 1961

101. Pyorälä K.: Determinants of the clotting factor response to warfarin in the rat. Ann. Med. exp. Ferm. 43, Supp. 3, 1965

102. Pyorälä K., Myllyla: (unveröffentl. Beobachtung) cit. Pyorälä K.: Determinants of the clotting factor response to warfarin in the rat. Ann. Med. exp. Fenn. 43, Supp. 3, 1965

103. Pyorälä K.: Sex difference in the clotting factor response to warfarin and in the rate of warfarin metabolism in the rat. Ann. Med. exp. Fenn. 46, 23, 1968

104. Quick A.J.: The prothrombin in hemophilia and in obstructive Jaundice. J. biol. Chem. 109, 73, 1935

105. Quick A.J.: The coagulation defect in sweet clover disease and in the hemorrhagic chick disease of dietary origin. A consideration of the source of prothrombin. Amer. J. Physiol. 118, 260, 1937

106. Quick A.J.: Clinical Interpretation of the One-Stage Prothrombin Time. Circulation 24, 1422, 1961

107. Quick A.J.: Hemorrhagic Diseases and Thrombosis 2. Edit. Lea & Febiger, Philadelphia 1966

108. Rabiner S.F.: The Relationship of Coagulation Defects to Hemorrhage in Patients receiving Anticoagulants. Amer. J. med. Sci. 249, 404, 1965

109. Renk E., Stoll W.G.: Orale Antikoagulantien. Progr. Drug Res. Birkhäuser, Basel, 11, 226, 1968

110. Roderick L.M.: A problem in the coagulation of the blood: sweet clover disease in cattle. Amer. J. Physiol. 96, 413, 1931

111. Rodman Th., Ryan Ch.S., Pastor B.H.: A Comparative Study of Four Prothrombinopenic Anticoagulant Drugs I. Properties. Amer. J. Med. 27, 411, 1959

112. Rodman Th., Ryan Ch.S., Pastor B.H.: A Comparative Study of Four Prothrombinopenic Anticoagulant Drugs II. Clinical Study. Amer. J. Med. 27, 415, 1959

113. Rodman Th., Pastor B.H., Resnick M.E.: Phenprocoumon, Diphenadione, Warfarin and Bishydroxycoumarin: A Comparative Study. Amer. J. med. Sci. 247, 655, 1964

114. Scharpff E.: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien in der Praxis; in Zuckschwerdt L., Thies H.R.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, pp. 165-166

115. Schofield F.W.: A brief account of a disease in cattle simulating hemorrhagic septicaemia due to feeding sweet clover. Canad. Vet. Rec. 3, 74, 1922

116. Schofield F.W.: Damaged sweet clover: The cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia and blackleg. J. amer. vet. med. Ass. 64, 553, 1924

117. Schultz H.J.: Antikoagulantien-Langzeitbehandlung in der ambulanten Praxis; in Zuckschwerdt L., Thies H.R.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, pp. 167-169

118. Seaman A.J., Griswold H.E., Reaume R.B., Ritzman L.W.: Prophylactic Anticoagulant Therapy for Coronary Artery Disease. J. amer. med. Ass. 189, 183, 1964

119. Seiler K., Duckert F.: Properties of 3 (phenyl-propyl) 4-oxycumarin (Marcoumar ^{R}) in the Plasma when tested in normal cases and under the influence of drugs. Thromb. Diath. haemorrh. 19, 389, 1968

120. Shapiro S.: Warfarin Sodium Derivative (Coumadin Sodium): Intravenous Hypoprothrombinemia - Inducing Agent. Angiology 4, 380, 1953

121. Shapiro S., Ciferri F.E.: Intramuscular Administration of the Anticoagulant Warfarin (Coumadin) Sodium. J. amer. med. Ass. 165, 1377, 1957

122. Sigg A., Pestalozzi H., Clauss H., Koller F.: Verstärkung der Antikoagulantienwirkung durch Butazolidin. Schweiz. med. Wschr. 86, 1194, 1957

123. Simson G.: Five Year Study of Anticoagulants. Angiology 13, 226, 1962

124. Solomon B.R., Clatanoff D.V.: Evaluation of a Purified Preparation of Warfarin Sodium. Amer. J. med. Sci. 115, 693, 1965

125. Stahmann M.A., Hueber C.F., Link K.P.: Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. J. biol. Chem. 138, 513, 1949

126. Teusch W.: Erfahrungen mit der Antikoagulantientherapie. Ärztl. Prax. 18, 1051, 1962

127. Thies H.A.: Kurzbericht über die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; in Zuckschwerdt L., Thies H.R.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, pp. 143-145

128. Tillgren C.: Obliterative Arterial Disease of the lower limbs. Acta med. scand. 178, 203, 1965

129. Van Cleve R.: The Rebound Phenomenon-Fact or Fancy? Circulation 32, 878, 1965

130. Vaughan E.D., Moore R.A., Warren A., Moller D.N., Gillenwater J.Y.: Skin Necrosis of Genitalia and Warfarin Therapy. J. amer. med. Ass. 210, 2282, 1969

131. Vigran J.M.: Experience with Crystalline Warfarin Sodium. Curr. Ther. Res. 6, 516, 1964

132. Vigran J.M.: Clinical anticoagulant therapy. Lea & Febiger, Philadelphia 1965

133. Wagener H.H.: Kriterien und Begriffe der Digitalis-Therapie. Münch. med. Wschr. 20, 977, 1970

134. Weiner M., Brodie B.B., Burns J.J.: A comparative study of hypoprothrombinemic agents: the physiologic disposition and chemical pharmacology of coumarin and indanedione compound; in Koller Th., Merz WR:: I. Internationale Tagung: Thrombose und Embolie, Basel. Benno Schwabe, Basel 1955, p. 181

135. Weiner M.: The significance of the physiologic desposition of drugs in anticoagulant therapy; in Meischer P.A.: Seminars in Hematology, Grune & Stratton, N.Y. 1964, Vol 1, p. 345

136. West B.D., Preis S., Schroeder C.H., Link K.P.: J. amer. chem. Soc. 83, 2676, 1961 cit. Renk E., Stoll W.G.: Orale Antikoagulantien Progr. Drug. Res. Birkhäuser, Basel, 11, 226, 1968

137. West B.D., Link K.P.: J. heterocyclic. Chem. 2, 93, 1965 cit. Renk E., Stoll W.G.: Orale Antikoagulantien. Progr. Drug. Res. Birkhäuser, Basel, 11, 226, 1968

138. Wigand H.: Klinische Erfahrungen mit dem Antikoagulans Coumadin. Med. Welt 52, 2792, 1962

139. Wright J.S.: Recent Development in Antithrombotic Therapy. Ann. intern. Med. 71, 823, 1969

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. N. Goossens für die Anregung zu diesem Thema, sowie für sein stets waches Interesse am Fortgang der Arbeit.

Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Bedanken möchte ich mich auch bei den medizinisch-technischen Assistentinnen Fräulein R. Sturm und Frau M. Wimmer, die mir bei der Laborarbeit behilflich waren.

Lebenslauf

Ich, Hubert Bodo Ludwig Koppers, wurde am 6.3.1944 in Günzburg geboren. Meine Eltern sind Dr.Hubert Koppers, Regierungsrat und Frau Walburga Koppers, geb. Brixner.

Die Volksschule besuchte ich in Lauingen an der Donau. Von 1955 bis 1964 war ich Schüler am Karls-gymnasium München-Pasing, wo ich im Juli 1964 das Abitur bestand.

Nach einem Wehrdienst bei der Bundeswehr nahm ich im Sommer 1965 das Medizinstudium an der Ludwig-Maximiliansuniversität in München auf. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich 1966, die ärztliche Vorprüfung 1968 ab. Als Doktorand von Professor Dr.N.Goossens begann ich Ende 1968 mit der Arbeit an meiner Dissertation, die ich Ende 1970 fertigstellte. Am 11. Februar 1972 legte ich die ärztliche Prüfung mit sehr gutem Erfolg ab.